

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/005514

International filing date: 25 March 2005 (25.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-093775
Filing date: 26 March 2004 (26.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 2 6 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 9 3 7 7 5

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 0 9 3 7 7 5

出 願 人
Applicant(s): 住友製薬株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



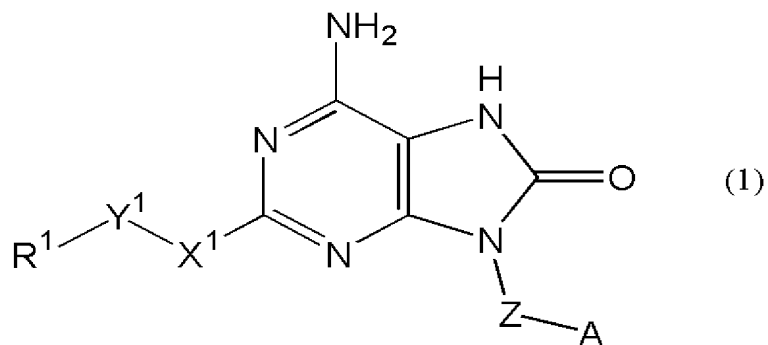
【書類名】	特許願
【整理番号】	133243
【あて先】	特許庁長官殿
【国際特許分類】	C07D473/16 A61K031/52
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号
【氏名】	住友製薬株式会社内 荻田 晴久
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号
【氏名】	住友製薬株式会社内 中村 智昭
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号
【氏名】	住友製薬株式会社内 磯部 義明
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号
【氏名】	住友製薬株式会社内 橋本 和樹
【発明者】	
【住所又は居所】	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号
【氏名】	住友製薬株式会社内 栗本 歩
【特許出願人】	
【識別番号】	000183370
【氏名又は名称】	住友製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100121588
【弁理士】	
【氏名又は名称】	五十部 穰
【電話番号】	06-6466-5214
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	056546
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1
【包括委任状番号】	0205876

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1) :

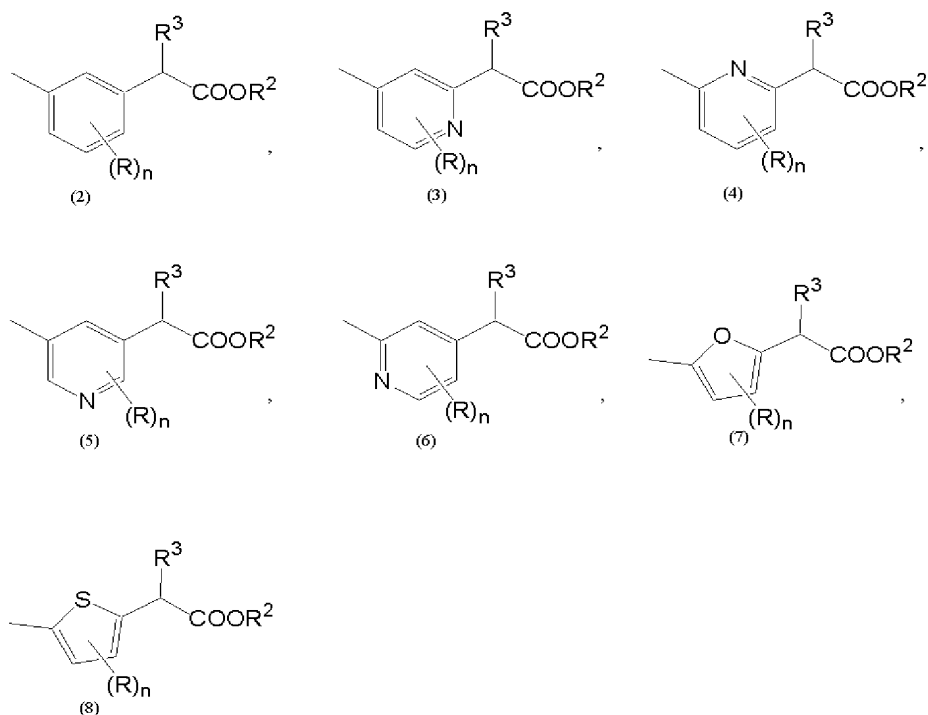
【化 1】



【式中、

「-A」は、以下の式 (2) ~ 式 (8) で表される基 :

【化 2】



(式中、 R^2 は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、 R^3 は水素原子又はアルキル基を表し、 R はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表し、 n は、0 ~ 2 の整数を表し、 n が 2 を表す場合、 R は同一もしくは異なってもよい。)

から選択される基を表し、

X^1 は酸素原子、硫黄原子、 SO_2 、 NR^4 (R^4 は水素原子またはアルキル基を表す。)、または単結合を表し、

Y^1 は単結合又は直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、

Z は直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、

R^1 は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の

ヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。]

で表される 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 2】

式(1)において、 R^2 がメチル基である、請求項 1 に記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 3】

式(1)において、 R^3 が水素原子である、請求項 1 又は 2 に記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

式(1)において、Z が炭素数 1～5 の直鎖状のアルキレンである、請求項 1～3 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 5】

式(1)において、 X^1 が単結合、酸素原子又は硫黄原子である、請求項 1～4 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 6】

式(1)において、 Y^1 が炭素数 1～6 の直鎖のアルキレンである、請求項 1～5 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 7】

式(1)において、 R^1 が水素原子、アルコキシカルボニル基、水酸基、又はアルコキシ基である、請求項 1～6 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 8】

式(1)において、 X^1 が単結合であり、 Y^1 が炭素数 1～6 の直鎖のアルキレンであり、 R^1 がメトキシカルボニル基である、請求項 1 に記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1～8 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

【請求項 11】

請求項 1～8 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤または予防剤。

【請求項 12】

請求項 1～8 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤または予防剤。

【請求項 13】

請求項 1～8 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤または予防剤。

【請求項 14】

請求項 1～8 のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 8-オキソアデニン化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤・予防剤として有用な、新規8-オキソアデニン化合物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

インターフェロンは、哺乳動物の免疫系において重要な役割を果たしている内在性蛋白質であり、生体の非特異的防御機構の一翼を担うのみならず特異的防御機構へも大きく関与する。実際に、インターフェロンは、B型およびC型肝炎等のウイルス性疾患等の治療剤として臨床現場で用いられている。該インターフェロンの生合成を誘導する低分子有機化合物（インターフェロン誘導剤）は、次世代のインターフェロン剤として開発されつつあり、イミダゾキノリン誘導體（特許文献1を参照）及びアデニン誘導體（特許文献2及び特許文献3を参照）等が挙げられ、例えばイミダゾキノリン誘導體であるイミキモドは性器疣を対象とした外用の抗ウイルス剤として臨床現場で使用されている。

ところで、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているT細胞は、Th1細胞とTh2細胞の2種類に分類されるが、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4（IL-4）およびインターロイキン-5（IL-5）などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー性疾患の治療剤となることが期待できる。

上記イミダゾキノリン誘導體及びアデニン誘導體は、インターフェロン誘導活性と共に、インターロイキン-4（IL-4）及びインターロイキン-5（IL-5）の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

しかしながら、これらの誘導體を抗アレルギー薬として用いるには、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応（adverse-effect）が問題になることが懸念される。

【特許文献1】 米国特許出願公開第4689338号明細書

【特許文献2】 国際公開第98/01448号パンフレット

【特許文献3】 国際公開第99/28321号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明が解決しようとする課題は、Th1/Th2選択的な免疫調節剤、好ましくは、インターフェロン誘導活性に基づく全身性の副反応を抑制することを特徴とする局所投与用薬剤を提供することにある。すなわち、局所投与した場合、速やかに代謝され低活性物質に変化することを特徴とする新規な8-オキソアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、全身性の薬理学的活性が軽減された、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、もしくは癌等の治療または予防に用いられる局所投与用薬剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、喘息等の疾患に有用な、噴霧剤等として外用に用いた場合、投与局所で強い効果を発揮し、かつ全身性の副反応を示さないアレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の免疫疾患治療剤または予防剤を得るべく、鋭意検討した結果、本発明の8-オキソアデニン化合物を見出した。すなわち、本発明の化合物は、全身性の薬理学的活性が軽減された、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、又は癌等の治療剤または予防剤として有効である。本発明は上記の知見を元に完成するに至ったものである。

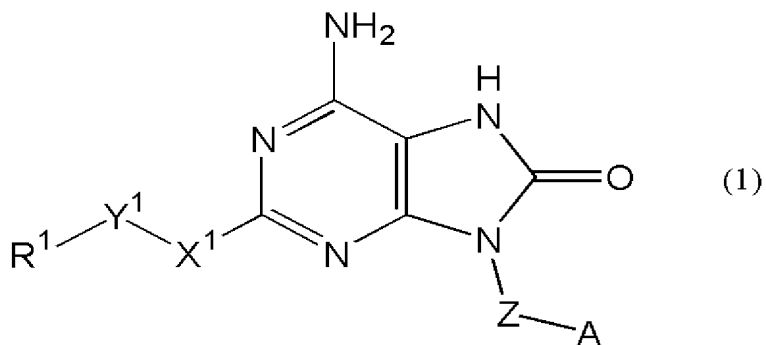
【0005】

すなわち、本発明は、

〔1〕 式（1）：

【 0 0 0 6 】

【 化 1 】

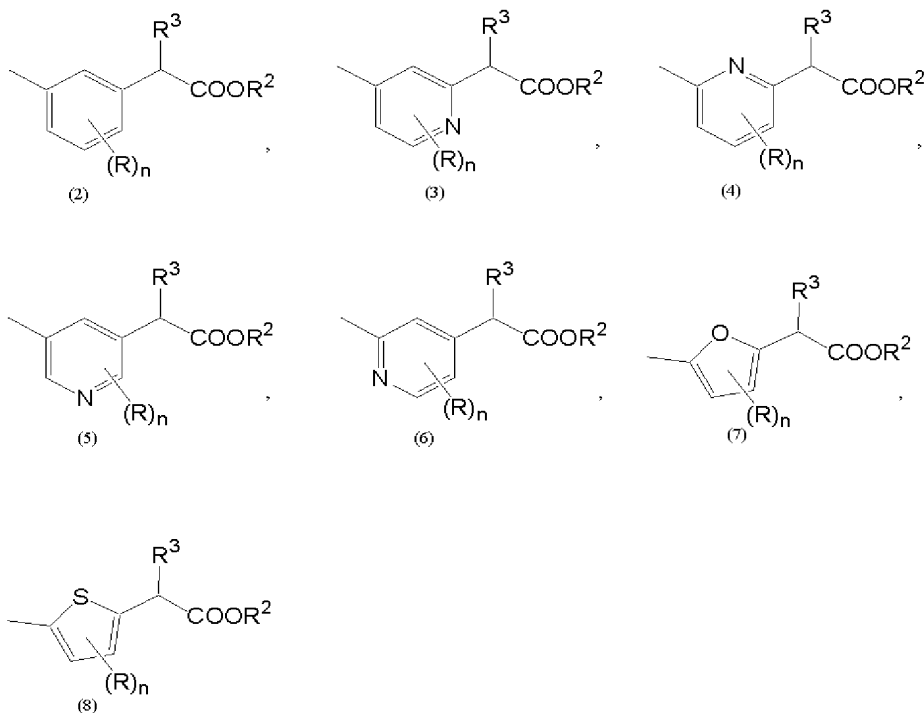


【 式 中 、

「 - A 」 は、以下の式 (2) ～ 式 (8) で表される基：

【 0 0 0 7 】

【 化 2 】



(式中、 R ² は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、 R ³ は水素原子又はアルキル基を表し、 R はハロゲン原子、ハロアルキル基、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表し、 n は、 0 ～ 2 の整数を表し、 n が 2 を表す場合、 R は同一もしくは異なっていてよい。)

から選択される基を表し、

X ¹ は酸素原子、硫黄原子、 S O ₂ 、 N R ⁴ (R ⁴ は水素原子またはアルキル基を表す。) 、または単結合を表し、

Y ¹ は単結合又は直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、

Z は直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、

R ¹ は、水素原子、水酸基、アルコキシ基、アルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルコシカルボニル基、アルキルスルホニル基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、環状アミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基又は置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す。]

で表される 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【2】 式（1）において、 R^2 がメチル基である、【1】に記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【3】 式（1）において、 R^3 が水素原子である、【1】又は【2】に記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩；

【4】 式（1）において、Z が炭素数 1～5 の直鎖状のアルキレンである、【1】～【3】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【5】 式（1）において、 X^1 が単結合、酸素原子又は硫黄原子である、【1】～【4】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【6】 式（1）において、 Y^1 が炭素数 1～6 の直鎖のアルキレンである、【1】～【5】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【7】 式（1）において、 R^1 が水素原子、アルコキシカルボニル基、水酸基、又はアルコキシ基である、【1】～【6】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【8】 式（1）において、 X^1 が単結合であり、 Y^1 が炭素数 1～6 の直鎖のアルキレンであり、 R^1 がメトキシカルボニル基である、【1】に記載の 8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩；

【9】 【1】～【8】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物；

【10】 【1】～【8】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤；

【11】 【1】～【8】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するウイルス性疾患治療剤または予防剤；

【12】 【1】～【8】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療剤または予防剤；

【13】 【1】～【8】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する癌疾患治療剤または予防剤；

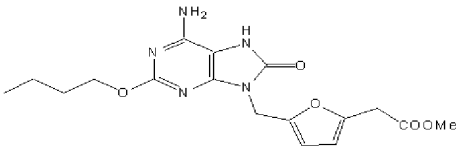
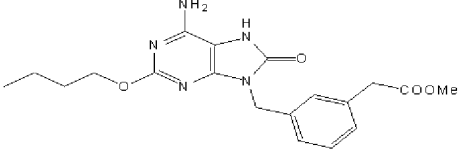
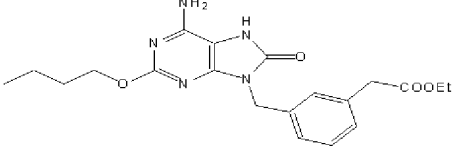
【14】 【1】～【8】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物；

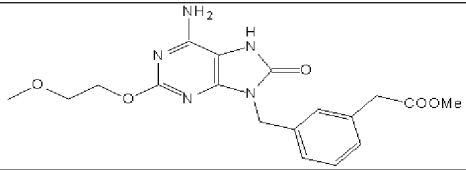
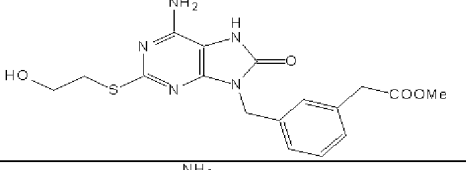
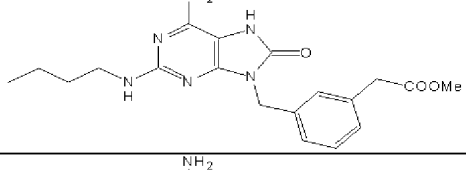
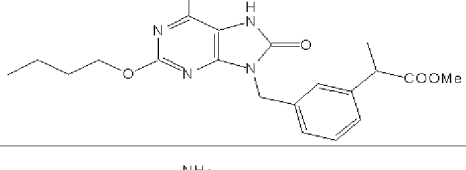
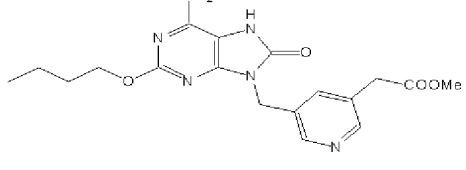
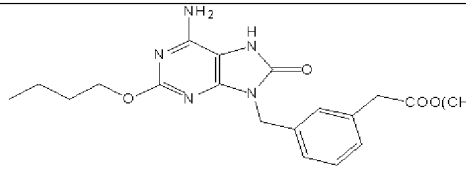
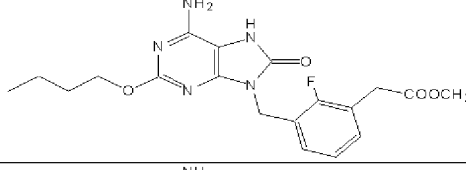
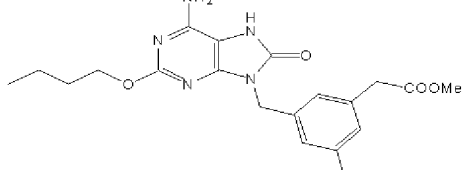
【0008】

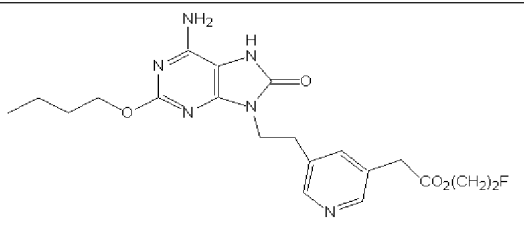
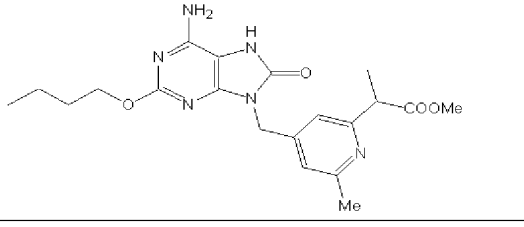
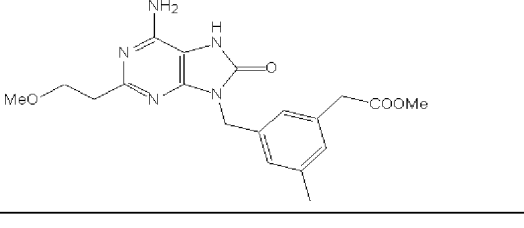
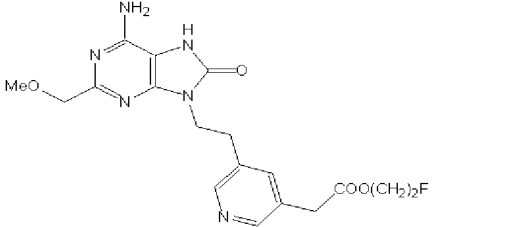
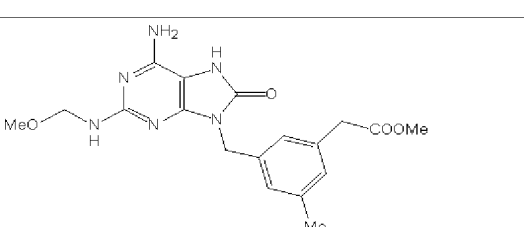
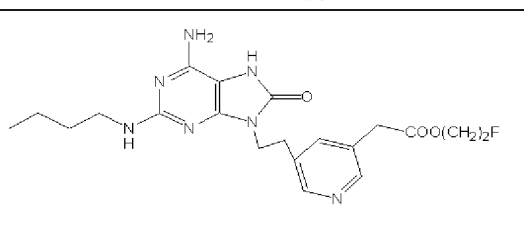
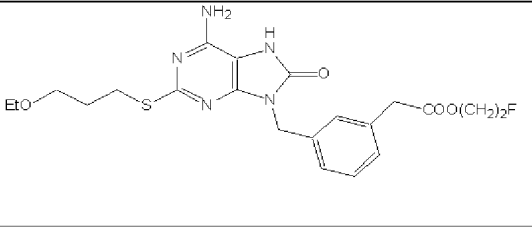
【15】 【1】～【8】のいずれかに記載の 8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩である。ただし、以下の表 1 に示される化合物を除く；

【0009】

【表 1】

化合物名	構造式
2-ブトキシ-9-(5-メトキシカルボニルメチルフルフリル)-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-(3-エトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	

9- (3-メトキシカルボニルメチルベンジル) - 2- (2-メトキシエトキシ) - 8-オキソアデニン	
2- (2-ヒドロキシエチルチオ) - 9- (3-メトキシカルボニルメチルベンジル) - 8-オキソアデニン	
2-ブチルアミノ-9- (3-メトキシカルボニルメチルベンジル) - 8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9- { 3- ((1R, S)-1-メトキシカルボニルエチル) ベンジル } - 8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9- { (5-メトキシカルボニルメチル-3-ピリジル) メチル } - 8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9- { 3- (2-フルオロエトキシカルボニルメチル) ベンジル } - 8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9- { 2-フルオロ-3- (ヒドロキシメチルオキシカルボニルメチル) ベンジル } - 8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9- { 3- (メトキシカルボニルメチル) - 5-メチルベンジル } - 8-オキソアデニン	

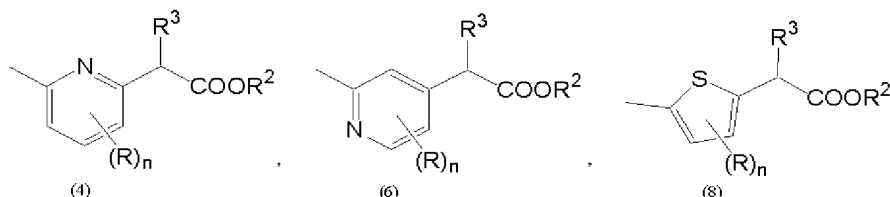
2-ブトキシ-9-[2-{5-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)-3-ピリジル}エチル]-8-オキソアデニン	
2-ブトキシ-9-{2-メチル-6-(1-メトキシカルボニルエチル)-4-ピリジルメチル}-8-オキソアデニン	
2-(2-メトキシエチル)-9-{3-(メトキシカルボニルメチル)-5-メチルベンジル}-8-オキソアデニン	
2-メトキシメチル-9-[2-{5-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)-3-ピリジル}エチル]-8-オキソアデニン	
2-メトキシメチルアミノ-9-(5-メチル-3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-ブチルアミノ-9-[2-{5-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)-3-ピリジル}エチル]-8-オキソアデニン	
2-(3-エトキシプロピルチオ)-9-{3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル}-8-オキソアデニン	

2-ブチルチオ-9-(2-フルオロ-3-ヒドロキシメチルオキシカルボニルメチルベンジル)-8-オキソアデニン	
2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(6-メチル-2-メトキシカルボニルメチル-4-ピリジルメチル)-8-オキソアデニン	
2-(2-エトキシカルボニルエチルチオ)-9-{3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル}-8-オキソアデニン	
2-(2-エトキシカルボニルエチルチオ)-9-{3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル}-8-オキソアデニン	
2-(2-エトキシカルボニルエトキシ)-9-{3-(2-フルオロエトキシカルボニルメチル)ベンジル}-8-オキソアデニン	

【16】 式(1)において、「-A」が式(4)、式(6)又は式(8)：

【0010】

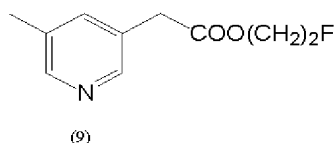
【化3】



(式中、n、R²及びR³は前記と同義である。)

で表される、【1】に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

【17】 式(1)において、Zが炭素数2～5の直鎖アルキレンである、【1】に記載の8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩である。ただし「-A」で表される基が、式(9)：

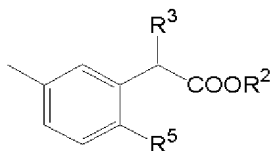


を表す場合を除く；

【18】 式(1)において、「-A」が式(10)：

【0011】

【化 4】



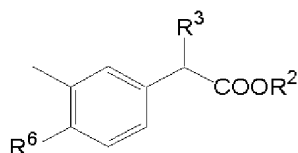
(⁽¹⁰⁾ 式中、R² 及び R³ は前記と同義であり、R⁵ はハロゲン原子又はアルコキシ基を表す。)

で表される、【1】に記載の 8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

【19】 式(1)において、「-A」が式(11)：

【0012】

【化 5】



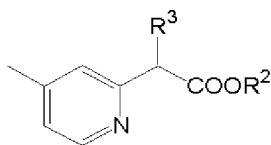
(⁽¹¹⁾ 式中、R² 及び R³ は前記と同義であり、R⁶ はハロゲン原子又はアルコキシ基を表す。)

で表される、【1】に記載の 8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

【20】 式(1)において、「-A」が式(12)：

【0013】

【化 6】



(⁽¹²⁾ 式中、R² 及び R³ は前記と同義である。)

で表される、【1】に記載の 8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

【21】 式(1)において、R¹ がアルコシカルボニル基を表す、【1】に記載の 8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩である。ただし R² が 2-フルオロエチル基を表し Y¹ がエチレンを表しかつ R¹ がエトキシカルボニル基を表す場合を除く；

【22】 X¹ が単結合を表す【21】に記載の 8-オキソアデニン化合物又はその薬学上許容される塩；

に関するものである。

【発明の効果】

【0014】

本発明は、投与局所で薬効を示し、かつ全身性の薬理作用を示さないことを特徴とする、局所投与用薬剤として優れたアデニン化合物を提供するものである。これにより、喘息及びアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、ヘルペス等のウイルス性疾患等の治療または予防が可能になった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が

挙げられる。好ましくはフッ素、または塩素が挙げられる。

【0016】

「アルキル基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、またはデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。

【0017】

「シクロアルキル基」としては、3～8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘプチル基、またはシクロオクチル基が挙げられる。

【0018】

「アルキレン」としては、炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルテトラメチレン、または3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。

【0019】

「アルコキシ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロボキシ基、1-メチルプロボキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロボキシ基、1-エチルプロボキシ基、1, 1-ジメチルプロボキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

【0020】

「アルキルチオ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基が挙げられる。具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、3-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、4-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、ヘプチルチオ基、1-メチルヘキシルチオ基、1-エチルペンチルチオ基、オクチルチオ基、1-メチルヘプチルチオ基、2-エチルヘキシルチオ基、ノニルチオ基、またはデシルチオ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキルチオ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルキルチオ基が挙げられる。

【0021】

「アルコキシカルボニル基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。アルコキシカルボニル基は好ましくは炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を表す。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、2-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基又は2-メチルプロポキシカルボニル基等が挙げられる。

【0022】

「アルキルスルホニル基」における「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルスルホニル基は好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基を表す。具体的には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロピルスルホニル基、2-メチルエチルスルホニル基又はブチルスルホニル基等が挙げられる。

【0023】

「アルキルアミノ基」における「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルアミノ基は好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基を表す。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、2-メチルエチルアミノ基又はブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ基」における2つのアルキルは同一もしくは異なってもよく、「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。ジアルキルアミノ基は、好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のジアルキルアミノ基を表す。具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はエチルプロピルアミノ基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員の飽和環状アミノ基が挙げられる。具体的には、アゼチジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等が挙げられる。

【0024】

「アルキルカルバモイル基」における「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。アルキルカルバモイル基は好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルカルバモイル基を表す。具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、2-メチルエチルカルバモイル基又はブチルカルバモイル基等が挙げられる。

「ジアルキルカルバモイル基」における2つのアルキルは同一もしくは異なってもよく、「アルキル」としては前記アルキル基と同じものが挙げられる。ジアルキルカルバモイル基は、好ましくは炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のジアルキルカルバモイル基を表す。具体的には、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基又はメチルエチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0025】

「ハロアルキル基」としては、1～5個の同一または異なるハロゲン原子で置換されたアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「ハロアルコキシ基」としては、1～5個の同一または異なるハロゲン原子で置換されたアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、又はペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

【0026】

「アリール基」としては、フェニル基、1-ナフチル基又は2-ナフチル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、0～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子及び0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2

環性のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、又はオキサゾリル基等が挙げられる。

【0027】

本明細書において、アルキル基またはアルコキシカルボニル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アシルオキシ基、ジアルキルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基等が挙げられる。

前記アシルオキシ基としては、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、ヘテロアリールカルボニルオキシ基等が挙げられる。前記アルキルカルボニルオキシ基における「アルキル」としては、それぞれ前記アルキル基と同じものが挙げられる。前記アリールカルボニルオキシ基における「アリール」としては、それぞれ前記アリール基と同じものが挙げられる。前記ヘテロアリールカルボニルオキシ基における「ヘテロアリール」としては、それぞれ前記ヘテリアリール基と同じものが挙げられる。

【0028】

本明細書において、アリール基、ヘテロアリール基及びシクロアルキル基が置換されている場合の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、ハロアルキル基、ハロアルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基等が挙げられる。

【0029】

式(1)において、「-A」は好ましくは、前記の式(2)、式(3)、式(4)、式(7)又は式(8)で示される基を表し、更に好ましくは式(2)、式(7)又は式(8)で示される基を表す。

【0030】

式(2)～式(8)で示される基において、Rとして好ましくは、フッ素、塩素、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、ジメチルアミノ基等が挙げられる。

式(2)～式(8)で示される基において、nは好ましくは0又は1を表す。

式(2)～式(8)で示される基において、R²は好ましくは、炭素数1～4のアルキル基又は炭素数3～8のアシルオキシアルキル基を表す。前記アシルオキシアルキル基として、具体的にはアセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、ベンゾイロキシメチル等が挙げられる。更に好ましくは、R²はメチル基を表す。

式(2)～式(8)で示される基において、R³は好ましくは水素原子又はメチル基を表し、更に好ましくは水素原子を表す。

【0031】

式(1)において、Zは好ましくは炭素数1～5の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、更に好ましくは炭素数1～5の直鎖状のアルキレン、すなわちメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン又はペンチニレンを例示することができる。更に好ましくは炭素数1～3のアルキレンを表す。

【0032】

式(1)において、X¹がNR⁴で表される場合、R⁴は好ましくは水素原子又は炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子又はメチル基を表す。X¹は好ましくは、単結合又は酸素原子を表す。

式(1)において、Y¹における「アルキレン」は好ましくは炭素数1～6のアルキレンであり、具体的にはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトetraメチレン、または3-メチルトリメチレン等が挙げられる。Y¹は、好ましくは直鎖状の炭素数1～4のアルキレンを表す。

【0033】

式(1)において、 R^1 におけるアルコキシカルボニル基が置換されている場合の置換基として、好ましくは、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルキルカルボニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、フェニル基またはピリジル基等が挙げられる。

【0034】

R^1 は好ましくは水素原子、水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基、炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルスルホニル基、アミノ基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルアミノ基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のジアルキルアミノ基、炭素数1又は2のハロアルキル基、ハロアルコキシ基、モルホリノ基、1-ピペラジニル基、1-ピロリジニル基、フェニル基、又はピリジル基等を表す。更に好ましくは、 R^1 は水素原子、水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基又は炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基を表す。

前記アルコキシ基として具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ等が挙げられる。前記アルコキシカルボニル基として、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。前記ハロアルキル基として、具体的にはトリフルオロメチル基等が挙げられる。前記ハロアルコキシ基として、具体的にはトリフルオロメトキシ基等が挙げられる。

【0035】

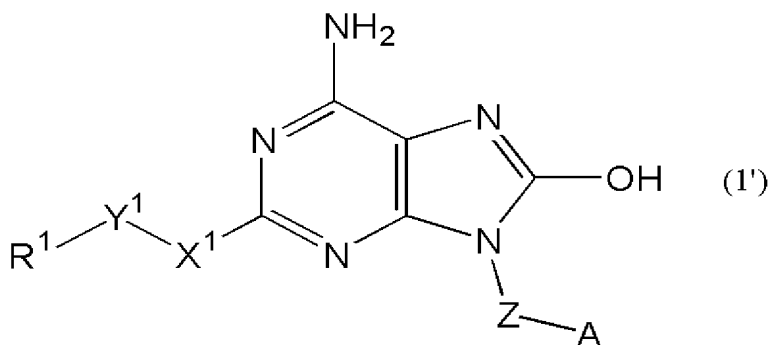
本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

また、式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、式(1')：

【0036】

【化7】



(式中、「-A」、 X^1 、 Y^1 、Z及び R^1 は前記と同義である。)で表されるヒドロキシ体である。

【0037】

薬学上許容される塩としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピ

ルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、式(1)で表される化合物は、水和物、またはエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

【0038】

式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

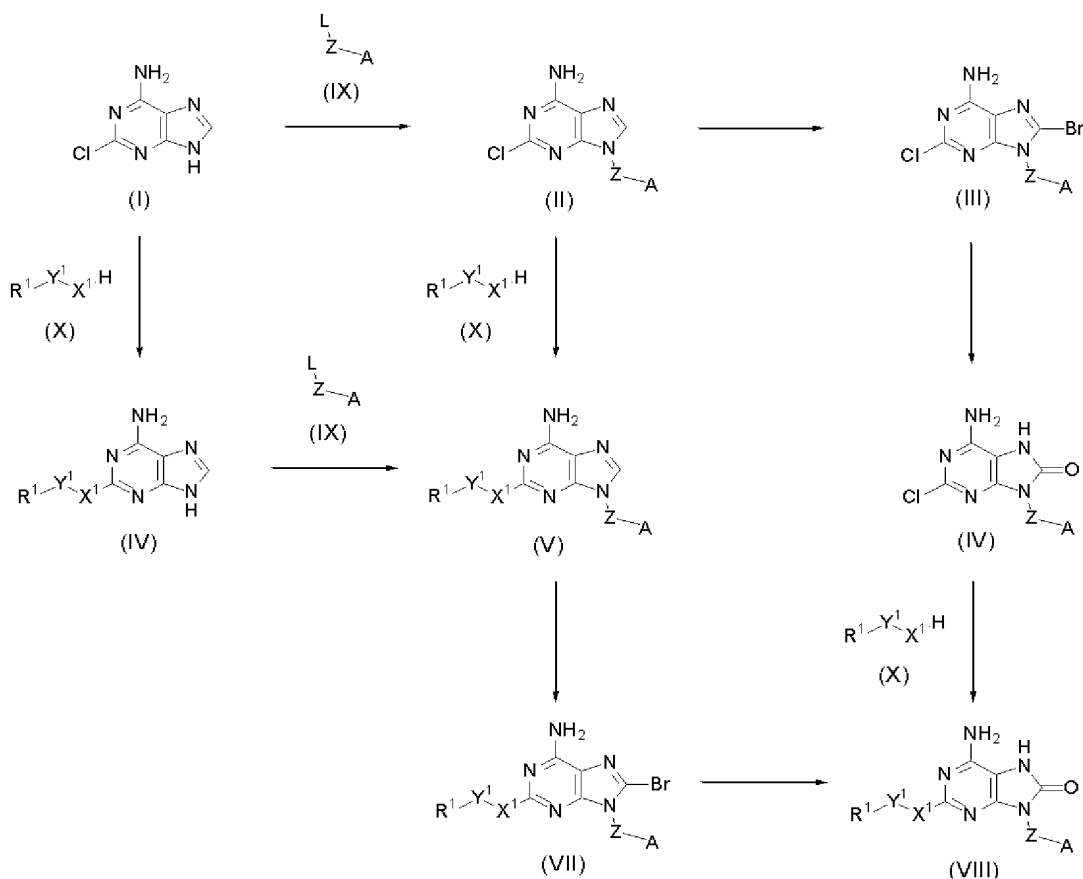
【0039】

一般式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

製造方法1

【0040】

【化8】



(式中、Lは脱離基を表し、A、R¹、X¹、Y¹及びZは前記と同義である。)

化合物(II)は、化合物(I)と化合物(IX)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0041】

化合物(III)は、化合物(II)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、又はN-プロモサクシミド等を用いることができる。反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、又は二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0042】

化合物(VI)は、化合物(III)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させ、酸性条件下で処理することにより得ることができる。

金属アルコキシドを反応させる際、溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、又は用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、又はトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、又はメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0043】

化合物(VIII)は、化合物(IV)と化合物(X)とを反応させることにより得ることができる。

X^1 が NR^4 の場合は、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

X^1 が酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、又は水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

また、 X^1 が SO_2 の場合、対応する X^1 が硫黄原子である製造中間体を、オキシソンはm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

【0044】

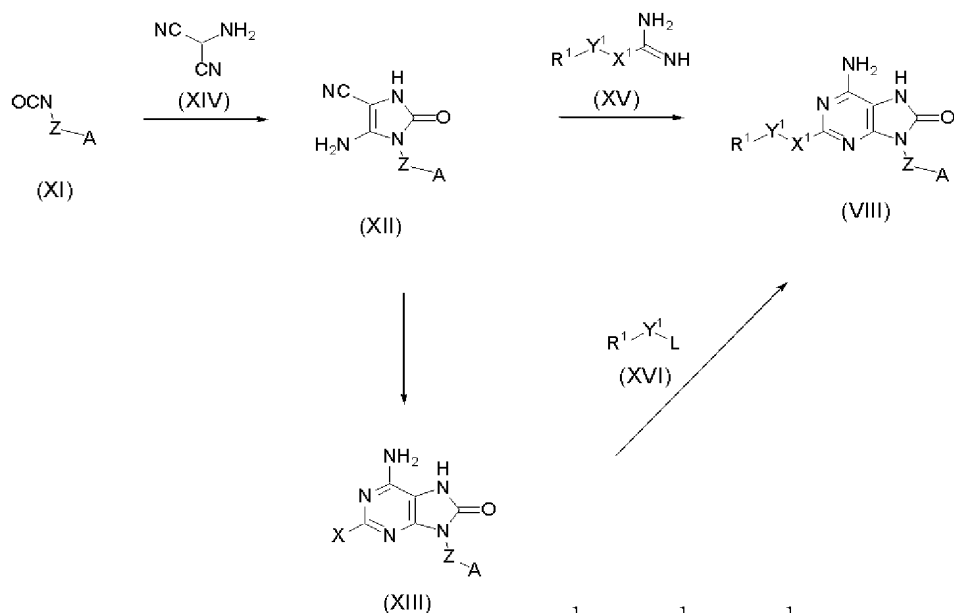
なお、化合物(I)から化合物(VIII)を製造する工程において、上記と同様の方法で化合物(II)から化合物(V)を合成するか、化合物(I)から化合物(IV)を経由して化合物(V)を合成し、化合物(VII)へと誘導した後、化合物(VIII)を得ることもできる。

【0045】

製造方法2

【0046】

【化 9】



(式中、Lは脱離基を表し、A、R¹、X¹、Y¹及びZは前記と同義であり、Xはアミノ基、水酸基、又はメルカプト基を表す。)

化合物(XII)は、化合物(XI)と化合物(XIV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0047】

化合物(VIII)は、化合物(XII)と化合物(XV)とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0048】

なお、化合物(XII)から化合物(VIII)を製造する工程において、化合物(XIII)を合成し、化合物(VIII)を得ることもできる。

Xがアミノ基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とグアニジンとを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム

等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又はトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xが水酸基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)と尿素とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、又は、トルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xがメルカプト基の場合、化合物(XIII)は、化合物(XII)とベンゾイルイソシアネートを塩基存在下または非存在下反応させ、次いで環化反応を行うことにより得ることができる。

ベンゾイルイソシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、又はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、又はナトリウムメトキシドもしくはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、又はジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0049】

化合物(VIII)は、化合物(XIII)と化合物(XVI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、又はt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、又はジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0050】

本発明のアデニン化合物の原料化合物である式(IX)、(X)、(XIV)、(XV)、又は(XVI)の化合物は、公知であるか当業者の常法に従い、製造することができる。

本発明のアデニン化合物、その中間体、又はその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法 1 又は 2 で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、増炭反応、置換基導入反応、又は官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、又は「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc.、1989)」等に記載された方法等を用いることができる。増炭反応としては、例えば、エステル基を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基とした後、脱離基を導入し、シアノ基を導入する方法等が挙げられる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホニルハライド等を用いてアシル化又はスルホニル化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts 反応や Wittig 反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

また、本発明の化合物またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、オキソ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」などに詳細に記されている。

【0051】

本発明の式(1)の化合物、またはそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー)、または再結晶等で精製することができる。例えば、再結晶溶媒としては、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

【0052】

本発明の式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、及びこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルホン酸もしくはプロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させることにより行うこともできる。

【0053】

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し収率を向上させることができる。光学活性な酸

、またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒及びこれらの混合溶媒）で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸または塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

【0054】

本発明の8-オキソアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される塩は、インターフェロン誘導活性、及び／またはIL-4及びIL-5産生抑制活性を示し、タイプ1ヘルパーT細胞（Th1細胞）／タイプ2ヘルパーT細胞（Th2細胞）選択的な免疫調節作用を有する薬剤として有用である。すなわち、Th2細胞選択的な免疫抑制作用を有するためTh2細胞を起因とする喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。一方で、インターフェロン- α やインターフェロン- γ の誘導活性等の免疫賦活化作用を有するため、癌、B型もしくはC型肝炎ウイルス、HIVもしくはヒトパピローマウイルス疾患（HPV）等の感性によるウイルス性疾患、細菌感染症、乾癬等の皮膚疾患等の治療剤もしくは予防剤として有効である。また、本発明の8-オキソアデニン化合物、それらの互変異性体、またはその薬学上許容される塩は、局所投与された場合、投与組織で薬効を示すが、生体内の酵素により、実質的に薬効が減弱した別の化合物（分解物）に変換され、全身性の薬理学的活性を示さないことを特徴とする局所投与用薬剤として有用である。ここで薬効とは、化合物の薬理学的活性を表し、具体的には、インターフェロン誘導活性、IL-4産生阻害活性、及び／またはIL-5産生阻害活性等が挙げられる。

好ましくは、分解物は親化合物よりも10倍、より好ましくは100倍、さらに好ましくは1000倍薬効が減弱している。

【0055】

該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の評価試験で測定することができ、好ましくは、in vitro評価試験で測定することができる。具体的な測定方法としては、Method in ENZYMOLOGY（アカデミックプレス）等に記載されている方法、市販のELISAキット（例えば、AN'ALYSA（Immunoassay System）等）を用いる方法、または本明細書実施例に記載されている方法等が挙げられる。

例えば、インターフェロン誘導活性を、ラット脾細胞を用いたバイオアッセイで測定し、親化合物（本発明の化合物）とその分解物について同一濃度でのインターフェロン産生量（IU/ml）を比較することができる。また、一定のインターフェロン産生能力を示す親化合物及びその分解物の薬物濃度を比較することもできる。

【0056】

また、薬理学的活性として、インターフェロン誘導活性等に基づく生体内における生体内作用が挙げられる。該生体内作用としては、免疫賦活作用、インフルエンザ様症状等が挙げられる。免疫賦活作用としては、ナチュラルキラー（NK）細胞等の細胞障害活性を誘導すること等が挙げられ、インフルエンザ様症状としては、発熱等が挙げられる。発熱とは、哺乳動物における体温の上昇を表し、例えば、ヒトでは平熱以上に体温が上昇することを表す。

【0057】

局所投与の方法としては特に限定は無いが、鼻腔、肺胞もしくは気道に対して投与する場合には通気または吸入による投与方法、皮膚に対して投与する場合には皮膚への塗布による投与、経眼的に投与する場合には点眼による投与等が挙げられる。好ましくは、通気または吸入による投与方法が挙げられる。

【0058】

本明細書の化合物が、局所投与された場合、ヒトまたは動物の血中等で分解されて分解物となることは、例えば、in vitro評価試験において、血清中、または肝S9中での半減

期によっても確認することができる。in vitro評価試験において本発明の化合物の半減期を決定する試験法については公知である。

本発明の化合物は、in vitro評価試験において、肝S9中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。また、本発明の化合物は、血清中で代謝され、その半減期が好ましくは60分以内、より好ましくは30分以内、さらに好ましくは10分以内である。

【0059】

上記「分解物」とは、式(1)においてエステル結合が、加水分解されて生成するホスホン酸基、またはカルボキシ基を有する化合物を表す。

【0060】

本発明の化合物の、肝S9中の半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を肝S9溶液に添加し、 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ で、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、肝S9溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。具体的には実施例に記載された方法が挙げられる。

ここで肝S9とは、哺乳動物の肝臓を生理食塩水、シュウクロース溶液、KC1溶液等の水溶液中でホモジネートした後、 $9000\times g$ で遠心分離しその上清画分を集めたものを表す。ここで水溶液は、通常肝臓に対して2～4倍量用いる。哺乳動物としては、ヒト、イヌ、ウサギ、モルモット、マウス、またはラット等が挙げられる。肝S9は、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

【0061】

本発明の化合物の、血清中半減期の測定方法は以下のとおりである。すなわち、本発明の化合物を血清溶液に添加し、 $37\pm0.5^{\circ}\text{C}$ で、5分～2時間インキュベートする。一定時間ごとに、血清溶液中に残存する本発明の化合物量をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)等で定量することにより消失速度定数を求め、半減期を算出する。

ここで血清とは、血液から血球や血液凝固因子を遠心分離等により除去した上清画分を表し、適宜緩衝液等で希釈して用いることができる。

【0062】

本発明の化合物は、局所投与のために使用される製剤であれば、如何なる製剤で処方してもよい。該製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を含有することができる。

局所投与用薬剤の製剤例としては、軟膏、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアゾル剤、または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤、点眼剤、点鼻剤、外用散剤等が含まれる。

軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤に好適な増粘剤及び／またはゲル化剤及び／または溶媒を添加してもよい。例えば、該基剤としては、水及び／または液体パラフィンなどの油または落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤及びゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリアルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレン及びセルロース誘導体及び／またはモノステアリン酸グリセリル及び／または非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤、または増粘剤を含んでもよい。

外用散剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えば、タルク、乳糖、またはデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性または非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤または防腐剤を含んでもよい。

スプレー剤は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、ま

たは計量用量吸入器のような加圧バックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液または溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物などの適切な噴射剤、特にヒドロフルオロアルカン、特に1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはそれらの混合物を含む。エアゾル剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。

吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセルまたはカートリッジには通常 $20\mu\text{g}$ ～ 10mg の本発明の化合物が含まれる。または別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

発明の局所投与用薬剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001～10重量%であり、好ましくは0.005～1%である。また、吸入または通気用散剤において用いられる割合は、0.1～5%の範囲内である。エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量またはエアゾルの「ひと吹きの量」には、本発明で用いられる化合物が $20\mu\text{g}$ ～ $2000\mu\text{g}$ 、好ましくは約 $20\mu\text{g}$ ～ $500\mu\text{g}$ 含まれる。投与は1日に1回または1日に数回、例えば2、3、4または8回でよく、例えば各回1、2または3用量を与える。

【0063】

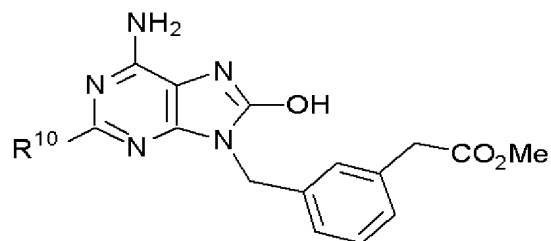
本発明の医薬組成物は、他の治療上有効な薬剤と組み合わせて使用してもよい。例えば、抗喘息薬として用いられる場合は、これを β 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗ヒスタミンまたは抗アレルギー性の、特に β 2-アドレナリン受容体アゴニスト等と組み合わせて使用することができる。かかる組合せの個々の化合物は、医薬製剤を個別にまたは組み合わせて、逐次または同時のいずれかで投与してもよい。

【0064】

以下の表2～表45に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれに限定されるものではない。また、以下の表2～表45において、化合物の構造式を、便宜上8-ヒドロキシ型で表記しているが、8-オキソ型と区別されるものではない。

【0065】

【表 2】



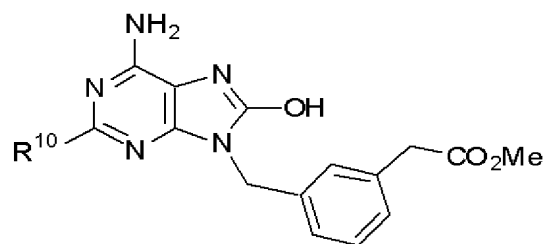
$-R^{10}$
$-O(CH_2)_5OH$
$-O(CH_2)_2OPr$
$-O(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_3OEt$
$-O(CH_2)_4OMe$
$-O(CH_2)_2SMe$
$-O(CH_2)_2SEt$
$-O(CH_2)_3SMe$
$-O(CH_2)_2SO_2Me$
$-O(CH_2)_2SO_2Et$
$-O(CH_2)_3SO_2Me$

$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2NMe_2$
$-O(CH_2)_3NMe_2$
$-O(CH_2)_2CF_2CF_3$
$-S(CH_2)_3OMe$
$-S(CH_2)_2SMe$
$-S(CH_2)_3SMe$
$-S(CH_2)_3Me$
$-S(CH_2)_3CF_3$
$-NH(CH_2)_2OH$
$-NH(CH_2)_3OH$
$-NH(CH_2)_4OH$

$-R^{10}$
$-NH(CH_2)_3OMe$
$-NH(CH_2)_2SMe$
$-NH(CH_2)_3SMe$
$-NH(CH_2)_3CF_3$
$-NMe(CH_2)_3OMe$
$-NMe(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2COOMe$
$-CF_3$

【 0 0 6 6 】

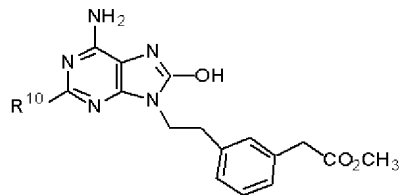
【表 3】



$-R^{10}$	$-R^{10}$

【 0 0 6 7 】

【表 4】



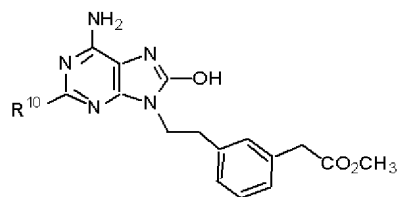
$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2OH$
$-O(CH_2)_3OH$
$-O(CH_2)_4OH$
$-O(CH_2)_5OH$
$-O(CH_2)_2OMe$
$-O(CH_2)_2OEt$
$-O(CH_2)_2OPr$
$-O(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_3OEt$
$-O(CH_2)_4OMe$
$-O(CH_2)_2SMe$
$-O(CH_2)_2SEt$
$-O(CH_2)_3SMe$
$-O(CH_2)_2SO_2Me$

$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2SO_2Et$
$-O(CH_2)_3SO_2Me$
$-O(CH_2)_2NMe_2$
$-O(CH_2)_3NMe_2$
$-O(CH_2)_3CF_3$
$-O(CH_2)_2CF_2CF_3$
$-S(CH_2)_2OH$
$-S(CH_2)_3OH$
$-S(CH_2)_4OH$
$-S(CH_2)_2OMe$
$-S(CH_2)_3OMe$
$-S(CH_2)_2SMe$
$-S(CH_2)_3SMe$
$-S(CH_2)_3Me$

$-R^{10}$
$-S(CH_2)_3CF_3$
$-NH(CH_2)_2OH$
$-NH(CH_2)_3OH$
$-NH(CH_2)_4OH$
$-N(CH_2)_2OMe$
$-NH(CH_2)_3OMe$
$-NH(CH_2)_2SMe$
$-NH(CH_2)_3SMe$
$-NH(CH_2)_3Me$
$-NH(CH_2)_3CF_3$
$-NMe(CH_2)_3OMe$
$-NMe(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2COOMe$
$-(CH_2)_2COOMe$
$-CF_3$

【 0 0 6 8 】

【表 5】

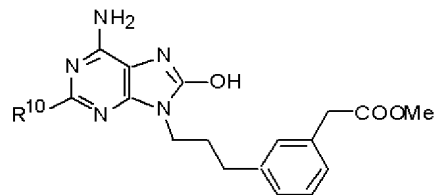


$-R^{10}$

$-R^{10}$

【 0 0 6 9 】

【表 6】



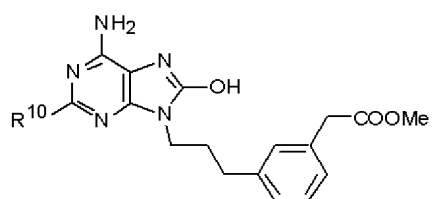
$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2OH$
$-O(CH_2)_3OH$
$-O(CH_2)_4OH$
$-O(CH_2)_5OH$
$-O(CH_2)_2OMe$
$-O(CH_2)_2OEt$
$-O(CH_2)_2OPr$
$-O(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_3OEt$
$-O(CH_2)_4OMe$
$-O(CH_2)_2SMe$
$-O(CH_2)_2SEt$
$-O(CH_2)_3SMe$
$-O(CH_2)_2SO_2Me$

$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2SO_2Et$
$-O(CH_2)_3SO_2Me$
$-O(CH_2)_2NMe_2$
$-O(CH_2)_3NMe_2$
$-O(CH_2)_3CF_3$
$-O(CH_2)_2CF_2CF_3$
$-S(CH_2)_2OH$
$-S(CH_2)_3OH$
$-S(CH_2)_4OH$
$-S(CH_2)_2OMe$
$-S(CH_2)_3OMe$
$-S(CH_2)_2SMe$
$-S(CH_2)_3SMe$
$-S(CH_2)_3Me$

$-R^{10}$
$-S(CH_2)_3CF_3$
$-NH(CH_2)_2OH$
$-NH(CH_2)_3OH$
$-NH(CH_2)_4OH$
$-N(CH_2)_2OMe$
$-NH(CH_2)_3OMe$
$-NH(CH_2)_2SMe$
$-NH(CH_2)_3SMe$
$-NH(CH_2)_3Me$
$-NH(CH_2)_3CF_3$
$-NMe(CH_2)_3OMe$
$-NMe(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2COOMe$
$-(CH_2)_2COOMe$
$-CF_3$

【 0 0 7 0 】

【表 7】

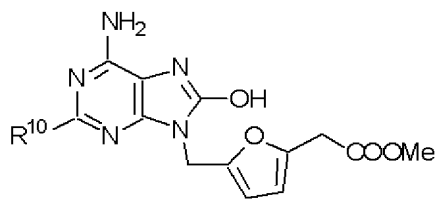


-R ¹⁰

-R ¹⁰

【 0 0 7 1 】

【表 8】

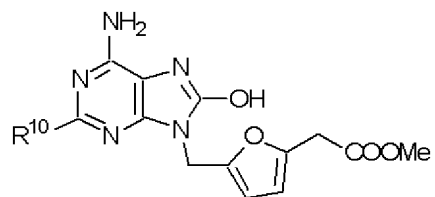


$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2OH$
$-O(CH_2)_3OH$
$-O(CH_2)_4OH$
$-O(CH_2)_5OH$
$-O(CH_2)_2OMe$
$-O(CH_2)_2OEt$
$-O(CH_2)_2OPr$
$-O(CH_2)_3OMe$
$-O(CH_2)_3OEt$
$-O(CH_2)_4OMe$
$-O(CH_2)_2SMe$
$-O(CH_2)_2SEt$
$-O(CH_2)_3SMe$
$-O(CH_2)_2SO_2Me$

$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2SO_2Et$
$-O(CH_2)_3SO_2Me$
$-O(CH_2)_2NMe_2$
$-O(CH_2)_3NMe_2$
$-O(CH_2)_3CF_3$
$-O(CH_2)_2CF_2CF_3$
$-S(CH_2)_2OH$
$-S(CH_2)_3OH$
$-S(CH_2)_4OH$
$-S(CH_2)_2OMe$
$-S(CH_2)_3OMe$
$-S(CH_2)_2SMe$
$-S(CH_2)_3SMe$
$-S(CH_2)_3Me$

$-R^{10}$
$-S(CH_2)_3CF_3$
$-NH(CH_2)_2OH$
$-NH(CH_2)_3OH$
$-NH(CH_2)_4OH$
$-N(CH_2)_2OMe$
$-NH(CH_2)_3OMe$
$-NH(CH_2)_2SMe$
$-NH(CH_2)_3SMe$
$-NH(CH_2)_3Me$
$-NH(CH_2)_3CF_3$
$-NMe(CH_2)_3OMe$
$-NMe(CH_2)_3CH_3$
$-CH_2COOMe$
$-(CH_2)_2COOMe$
$-CF_3$

【表 9】

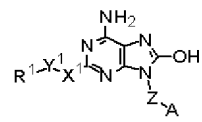


$-R^{10}$

$-R^{10}$

【 0 0 7 3 】

【表 1 0】



$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$


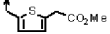

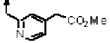

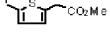

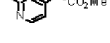

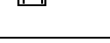


【 0 0 7 4】


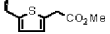

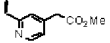

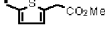



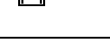


【表 1 1】


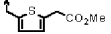

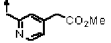

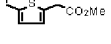
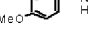
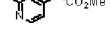

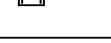


$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 7 5】

【表 1 2】


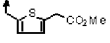

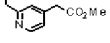

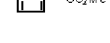





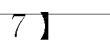
$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
	
	
	
	
	
	

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
	
	
	
	
	
	

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
	
	
	
	
	
	

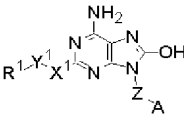
【 0 0 7 6 】

【表 1 3】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
	
	
	
	
	
	

【 0 0 7 7 】

【表 1 4】



$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 7 8】

【表 1 5】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 7 9】

【表 1 6】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 8 0 】

【表 1 7】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 8 1 】

【表 1 8】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 8 2】

【表 1 9】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 8 3】

【表 2 0】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

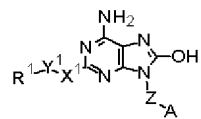
【 0 0 8 4 】

【表 2 1】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 8 5 】

【表 2 2】



R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A

【 0 0 8 6 】

【表 2 3】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	Z-A-	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	Z-A-	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	Z-A-

【 0 0 8 7 】

【表 2 4】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A

【 0 0 8 8】

【表 2 5】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A

【 0 0 8 9】

【表 2 6】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A

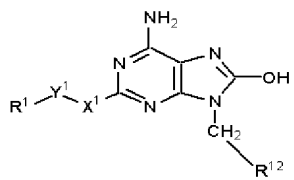
【 0 0 9 0 】

【表 2 7】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A

【 0 0 9 1 】

【表 2 8】



R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -

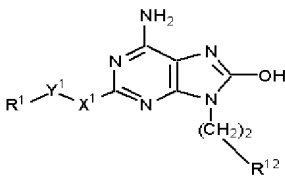
【 0 0 9 2】

【表 2 9】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -

【 0 0 9 3】

【表 3 0】



R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -

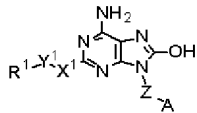
【 0 0 9 4 】

【表 3 1】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	R ¹² -

【 0 0 9 5 】

【表 3 2】



$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

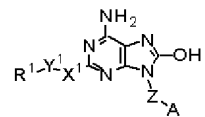
【 0 0 9 6 】

【表 3 3】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$

【 0 0 9 7 】

【表 3 4】



R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A


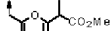

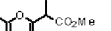





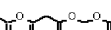



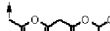

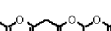

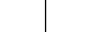

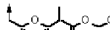

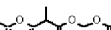



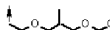

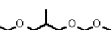



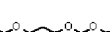




【 0 0 9 8】

【表 3 5】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A


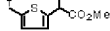

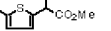
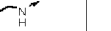




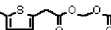
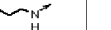




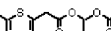



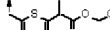

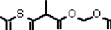



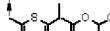

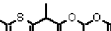
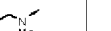


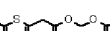

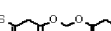


【 0 0 9 9】

【表 3 6】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
					
					
					
					
					
					

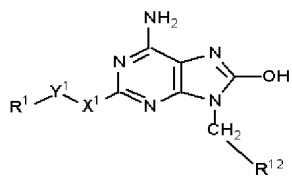
【 0 1 0 0 】

【表 3 7】

$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$	$R^1-Y^1-X^1-$	$-Z-A$
					
					
					
					
					
					

【 0 1 0 1 】

【表 3 8】



$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$


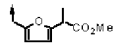

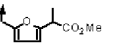
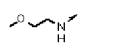
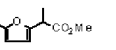

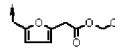

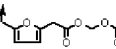
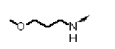
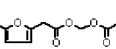

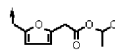

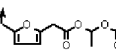
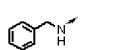
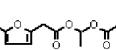

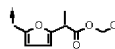

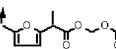
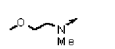
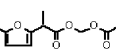

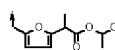

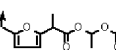
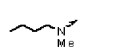
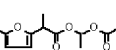

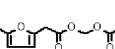

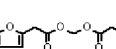
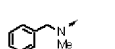
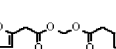
【 0 1 0 2】

【表 3 9】

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$


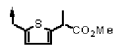

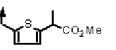
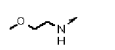
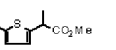

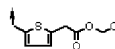

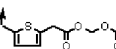
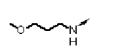
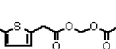

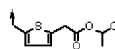

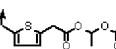
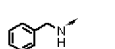
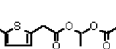

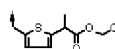

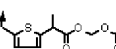
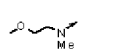
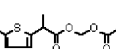

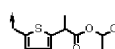

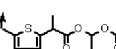
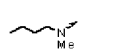
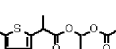

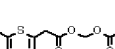

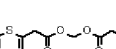
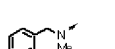
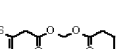
【 0 1 0 3】

【表 4 0】

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$
					
					
					
					
					
					

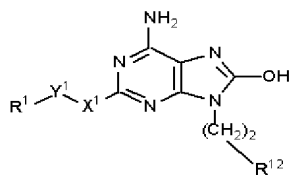
【 0 1 0 4 】

【表 4 1】

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$
					
					
					
					
					
					

【 0 1 0 5 】

【表 4 2】



$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$


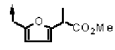

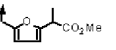
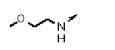
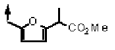

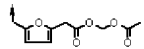

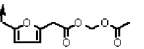
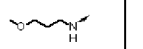
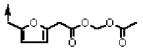

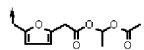

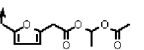
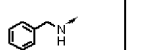
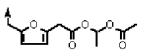

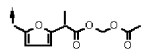

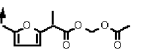
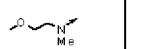
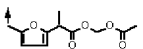

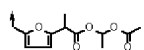

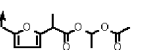
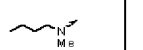
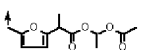

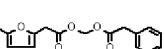

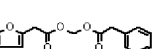
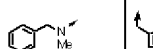
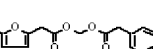
【 0 1 0 6 】

【表 4 3】

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$


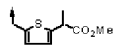

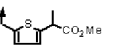
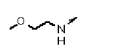
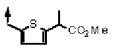

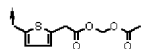

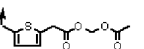
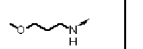
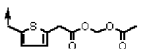

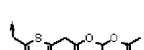

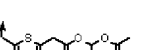
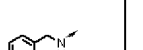
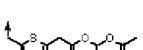

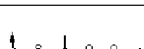

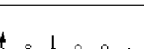
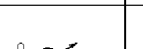
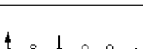

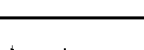

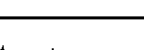
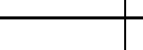
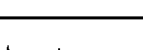

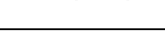

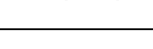
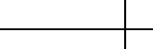
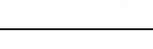
【 0 1 0 7 】

【表 4 4】

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$
					
					
					
					
					
					

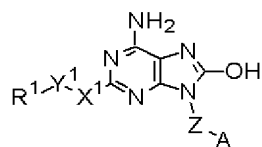
【 0 1 0 8 】

【表 4 5】

$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$	$R^1-Y^1-X^1-$	$R^{12}-$
					
					
					
					
					
					

【 0 1 0 9 】

【表 4 6】



R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A

【 0 1 1 0 】

【表 4 7】

R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A	R ¹ -Y ¹ -X ¹ -	-Z-A

以下に実施例及び参考例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。また、以下の実施例において、化合物の構造式を、便宜上 8-ヒドロキシ型で表記しているが、8-オキソ型と区別されるものではない。

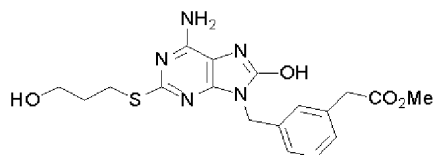
【実施例 1】

【 0 1 1 1 】

8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Hydroxy-2-(3-hydroxypropylthio)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

【 0 1 1 2 】

【 化 1 0 】



参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率97%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.11 (1H, s), 7.22 (4H, m), 6.58 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 4.51 (1H, t, J = 5.2 Hz), 3.65 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.48 (2H, m), 3.05 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.78 (2H, m).

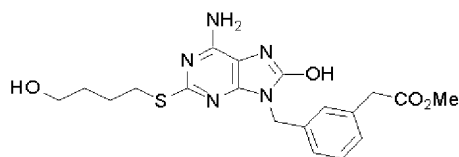
【実施例2】

【 0 1 1 3 】

8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシエチルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Hydroxy-2-(4-hydroxyethylthio)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

【 0 1 1 4 】

【 化 1 1 】



参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率24%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.08 (1H, s), 7.20 (4H, m), 6.50 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.38 (1H, t, J = 5.1 Hz), 3.64 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.37 (2H, m), 3.01 (2H, t, J = 6.8 Hz), 1.64 (2H, m), 1.50 (2H, m).

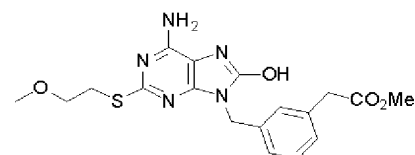
【実施例3】

【 0 1 1 5 】

8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Hydroxy-2-(2-methoxyethylthio)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

【 0 1 1 6 】

【 化 1 2 】



参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率84%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.12 (1H, s), 7.21 (4H, m), 6.56 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.22 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 6.6 Hz).

【実施例4】

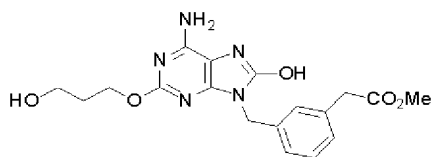
【 0 1 1 7 】

8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Hydroxy-2-(3-hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

) の合成

【0118】

【化13】



参考例5で得られた 8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-(3-hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) 0.43 g (0.96 mmol) を5N水酸化ナトリウム水溶液 8 ml とメタノール 5 ml の混合溶媒に懸濁させた後、100 °C で9時間攪拌した。12N塩酸で中和後濃縮し、メタノール 30 ml と濃硫酸 3 ml を加え、5時間加熱還流した。飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 50 g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/0~20/1) で精製し、0.29 g (2.41 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。78%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.96 (1H, brs), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16 (2H, m), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.49 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.65 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.50 (2H, q, J = 6.2 Hz), 1.79 (2H, qui, J = 6.4 Hz).

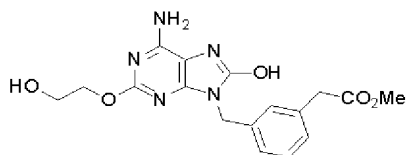
【実施例5】

【0119】

8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-アデニン (8-Hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)-9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0120】

【化14】



実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率83%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.97 (1H, s), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (3H, m), 6.47 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.79 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.15 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.64 (4H, m), 3.59 (3H, s).

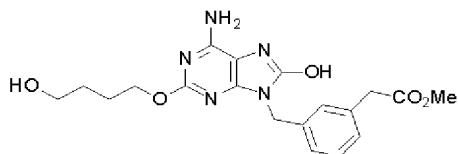
【実施例6】

【0121】

8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Hydroxy-2-(4-hydroxybutoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0122】

【化15】



参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) を用い、参考例4、参考例2、実施例4の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率21%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, brs), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (3H, m), 6.45 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.42 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.41 (2H, q, J = 6.4 Hz), 1.67 (2H, qui, J = 6.7 Hz), 1.49 (2H, qui, J = 6.7 Hz).

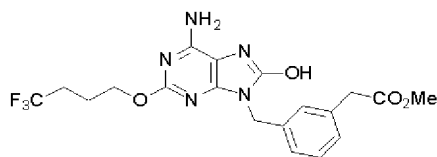
【実施例7】

【0123】

8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アデニン (8-Hydroxy-9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)adenine) の合成

【0124】

【化16】



実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率82%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.97 (1H, brs), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16 (2H, m), 6.49 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.64 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.35 (2H, m), 1.88 (2H, m).

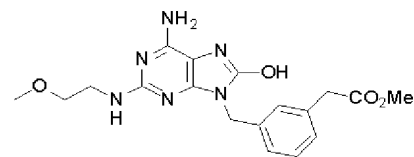
【実施例8】

【0125】

実施例8：8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(N-2-メトキシエチルアミノ)アデニン (8-Hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(N-2-methoxyethylamino)adenine) の合成

【0126】

【化17】



実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率54%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.65 (1H, s), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18 (3H, m), 6.15 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.05 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.37 (4H, m), 3.22 (3H, s).

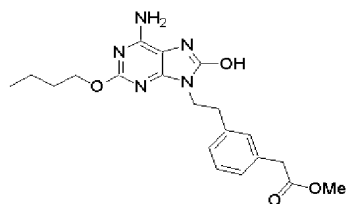
【実施例9】

【0127】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)ethyl]adenine) の合成

【0128】

【化 1 8】



実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率84%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, brs), 7.24-7.20 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.10-7.08 (2H, m), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.88 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.62 (2H, s), 3.59 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.65 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.39 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

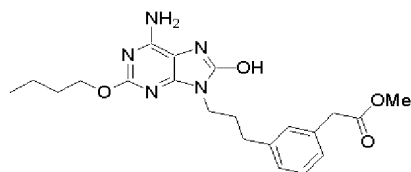
【実施例 1 0】

【0 1 2 9】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-[3-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)プロピル]アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-[3-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)propyl]adenine) の合成

【0 1 3 0】

【化 1 9】



参考例29で得られた 8-ブromo-2-ブトキシ-9-[3-(3-シアノメチルフェニル)プロピル]アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[3-(3-cyanomethylphenyl)propyl]adenine) を用い、実施例4と同様にして標記化合物を得た。収率88%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, brs), 7.21 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.12-7.05 (3H, m), 6.40 (2H, brs), 4.31 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.62 (2H, s), 3.59 (3H, s), 2.57 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.94 (2H, tt, J = 7.7 Hz, 7.0 Hz), 1.63 (2H, tt, J = 7.8 Hz, 6.6 Hz), 1.37 (2H, tq, J = 7.8 Hz, 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

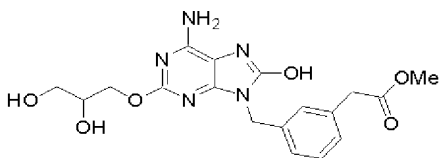
【実施例 1 1】

【0 1 3 1】

2-(2,3-ジヒドロキシ-1-プロポキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-(2,3-Dihydroxy-1-propoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 1 3 2】

【化 2 0】



実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率46%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, brs), 7.27 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.5 Hz), 7.20-7.14 (3H, m), 6.47 (2H, brs), 4.87 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.84 (2H, s), 4.61 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 4.4 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 6.4 Hz), 3.76-3.72 (1H, m), 3.65 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.39 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 5.6 Hz).

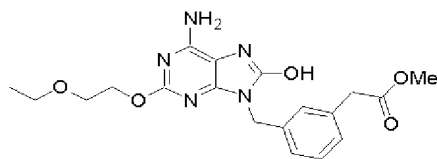
【実施例 1 2】

【0 1 3 3】

2-(2-エトキシエトキシ)-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-(2-Ethoxyethoxy)-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 1 3 4】

【化 2 1】



実施例4と同様と方法で標記化合物を得た。収率79%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.97 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.5 Hz), 7.20-7.14 (3H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.24 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.65 (2H, s), 3.61 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.58 (3H, s), 3.45 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz).

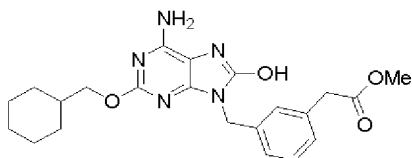
【実施例 1 3】

【0 1 3 5】

2-シクロヘキシルメトキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Cyclohexylmethoxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 1 3 6】

【化 2 2】



実施例4と同様と方法で標記化合物を得た。収率85%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.94 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.5 Hz), 7.20-7.15 (3H, m), 6.45 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 3.95 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.64 (2H, s), 3.58 (3H, s), 1.75-1.61 (6H, m), 1.23-1.11 (3H, m), 0.99-0.93 (2H, m).

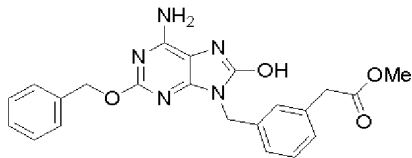
【実施例 1 4】

【0 1 3 7】

2-ベンジロキシ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Benzylloxy-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 1 3 8】

【化 2 3】



実施例4と同様と方法で標記化合物を得た。収率59%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.01 (1H, brs), 7.42-7.40 (2H, m), 7.36-7.16 (5H, m), 7.16-7.14 (2H, m), 6.53 (2H, brs), 5.24 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.57 (3H, s).

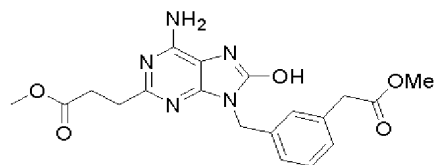
【実施例 1 5】

【0 1 3 9】

8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Hydroxy-2-(2-methoxycarbonylethyl)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0140】

【化24】



実施例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率50%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.15 (1H, brs), 7.26 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.23 (1H, s), 7.18-7.14 (2H, m), 6.39 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.53 (3H, s), 2.87 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.70 (2H, t, J = 7.2 Hz).

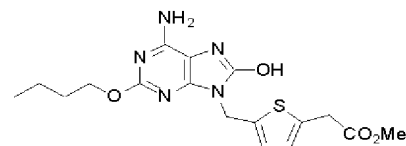
【実施例16】

【0141】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(5-メトキシカルボニルメチル-2-チエニル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(5-methoxycarbonylmethyl-2-thienyl)methyl}adenine) の合成

【0142】

【化25】



参考例44で得られた2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(5-ヒドロキシメチル-2-チエニル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(5-hydroxymethyl-2-thienyl)methyl}adenine) を用い、参考例18、参考例19、参考例20の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。収率49%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.95 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.94 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.85 (2H, s), 3.61 (3H, s), 1.65 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, s, J = 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

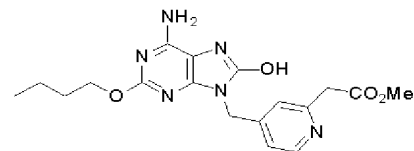
【実施例17】

【0143】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(2-メトキシカルボニルメチル-4-ピリジル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(2-methoxycarbonylmethyl-4-pyridyl)methyl}adenine) の合成

【0144】

【化26】



実施例16と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率19%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.03 (1H, brs), 8.42 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.20 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 1.4 Hz, 5.1 Hz), 6.52 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 4.10 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.82 (2H, s), 3.59 (3H, s), 1.59 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, s, J = 7.3 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

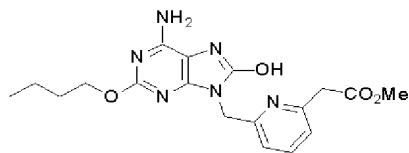
【実施例 18】

【0145】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(6-メトキシカルボニルメチル-2-ピリジル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(6-methoxycarbonylmethyl-2-pyridyl)methyl} adenine) の合成

【0146】

【化27】



参考例20と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率34%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.99 (1H, brs), 7.70 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.47 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.81 (2H, s), 3.58 (3H, s), 1.57 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.4 Hz), 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz).

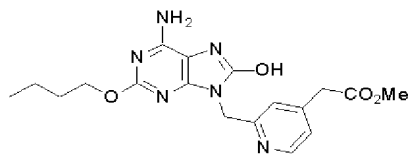
【実施例 19】

【0147】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-{(4-メトキシカルボニルメチル-2-ピリジル)メチル}アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-{(4-methoxycarbonylmethyl-2-pyridyl)methyl} adenine) の合成

【0148】

【化28】



参考例54で得られた8-ブromo-2-ブトキシアデニン (8-Bromo-2-butoxyadenine) 525 mg (1.83 mmol)を用い、参考例1と同様の方法でアルキル化を行った後、参考例3と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率14%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.94 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.14 (1H, s), 6.45 (2H, brs), 4.94 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, s), 3.60 (3H, s), 1.57 (2H, 5, J = 6.6 Hz), 1.33 (2H, 6, J = 6.8 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.3 Hz).

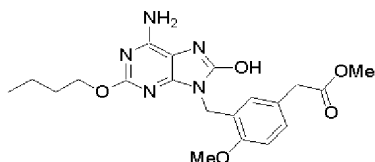
【実施例 20】

【0149】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(2-メトキシ-5-メトキシカルボニルメチル)ベンジルアデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-(2-methoxy-5-methoxycarbonylmethyl)benzyladenine) の合成

【0150】

【化29】



実施例10と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率93%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.00 (1H, brs), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J =

8.4 Hz), 6.67 (1H, s), 6.47 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.50 (2H, s), 1.59 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.33 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

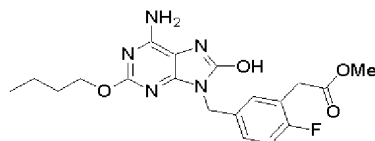
【実施例 21】

【0151】

2-ブトキシ-9-(4-フルオロ-3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-(4-fluoro-3-methoxycarbonylmethyl)benzyl-8-hydroxyadenine) の合成

【0152】

【化30】



実施例10と同様と方法で白色固体として標記化合物を得た。収率93%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, s), 7.29-7.23 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 8.4 Hz), 6.46 (2H, brs), 4.82 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, s), 3.60 (3H, s), 1.62 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.37 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

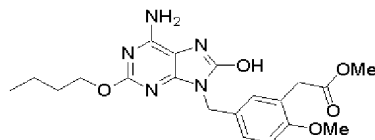
【実施例 22】

【0153】

2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-(4-メトキシ-3-メトキシカルボニルメチルフェニル)メチルアデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-(4-methoxy-3-methoxycarbonylmethylphenyl)methyladenine) の合成

【0154】

【化31】



参考例75で得られたメチル 3-ブロモメチル-6-メトキシフェニルアセテート (Methyl 3-bromomethyl-6-methoxyphenylacetate) と2-ブトキシアデニン (2-Butoxyadenine) とを用い、参考例1、参考例2、実施例4の順に同様の方法で合成を行い、白色固体として標記化合物を得た。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 9.91 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.42 (2H, brs), 4.75 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.70 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.53 (2H, s), 1.62 (2H, 5, J = 6.8 Hz), 1.37 (2H, 6, J = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【実施例 23】

【0155】

ラット脾臓細胞におけるインターフェロン誘導作用 (in vitro)

CD(SD)1GSラット (雄性; 8-10週齢) から脾臓を摘出し、無血清のMEM培地を用いて 1×10^7 cells/mlの脾細胞懸濁液を調製し、96穴マイクロプレートの各ウェルに0.1 mlずつ分注した。そして、同培地で希釈した被験化合物 (0.2% DMSOを含む) を各ウェルに0.1 mlずつ添加し、5% CO $_2$ インキュベーター内で37℃、24時間培養した後、培養液を遠心分離して培養上清を得た。培養上清中のインターフェロン力価はJ. A. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7に記載のバイオアッセイを一部改良して定量した。すなわち 4×10^4 cells/50 μ lのマウス繊維芽細胞 L929を96穴の培養プレートで7時間培養後、50 μ lの希釈培養上清を添加し、更に17時間培養した。各ウェルの培養液を除去後、水泡性口内炎ウイルスを100 μ l ずつ添加し、ウイルス感染後44時間での細胞変性効果をニュートラルレ

ッド染色により確認した。表 4 6 に各化合物のインターフェロン誘導活性（最小有効濃度）を示した。

【 0 1 5 6 】

【表 4 8】

化合物	最小有効濃度 (nM)	化合物	最小有効濃度 (nM)
実施例 1	10	比較例 1	>1000
実施例 2	10	比較例 2	1000
実施例 4	30	比較例 4	>1000
実施例 5	100	比較例 5	>1000
実施例 9	30	比較例 9	300
実施例 10	10	比較例 10	100
実施例 11	100	実施例 11	>1000
実施例 12	10	実施例 12	>1000
実施例 13	30	実施例 13	100
実施例 15	3	実施例 15	1000
実施例 16	1	実施例 16	3
実施例 18	3	実施例 18	10
実施例 19	3	実施例 19	30
実施例 20	0.1	実施例 20	10
実施例 21	1	実施例 21	30
実施例 22	3	実施例 22	10

【実施例 2 4】

【 0 1 5 7 】

ヒト血漿を用いた代謝安定性試験

ヒトの新鮮血から血漿を調製し、終濃度 $1 \mu\text{M}$ の被験化合物を添加した（1% DMSOを含む）。そして、37℃で15分間、血漿エステラーゼによる代謝反応を行った後、被験化合物を酢酸エチルで抽出し、逆相HPLCで定量した。被験化合物の代謝安定性は、代謝反応前の濃度を100%とした場合の残存率（%）で示した。結果を表 4 9 に示した。

【 0 1 5 8 】

【表 4 9】

化合物	残存率 (%)
実施例 1	<1
実施例 2	<1
実施例 4	3.2
実施例 5	5.8
実施例 9	7.9
実施例 10	<1
実施例 11	20.9
実施例 12	4.1
実施例 13	29.6
実施例 15	<1
実施例 16	5.2
実施例 19	11.4

【実施例 2 5】

【 0 1 5 9 】

実施例 25：ラット肝 S 9 を用いた代謝安定性試験

ラット肝 S9 を用いた反応は 96 ウェルプレート上で Tecan 社製スクリーニングロボットを用

いて行った。S 9 溶液はラット肝S9 10mlに 250mM Kpi(ph 7.4) 20mlと脱イオン水 20mlを加えて調整し、Cofactor液をNADPH 220mgを脱イオン水40.5mlに溶解(Final 6mM)して調整し、IS (Internal Standard) 溶液はアセトニトリル30mlに IS溶液(1mM DMSO溶液) 300 μ lを添加(100倍希釈)し調整した。被験化合物(1 μ M DMSO溶液)を37℃のインキュベーター中で溶解し、各35 μ Lずつを96wellプレートに分注(24サンプル/プレート)した後、プレート類(サンプルプレート、希釈用96wellプレート、反应用及び回収用の各Deep wellプレート、固相抽出プレート)と試薬類(S 9 溶液、Cofactor液、IS (Internal Standard) 溶液、Stop solution、溶出用アセトニトリル)をロボットブース内の決められた位置にセットし、反応をスタートした(被験化合物の濃度1 μ M)。振とうしながら37℃でインキュベート後、固相抽出(同時に分析用の内部標準を添加する)し、回収された200 μ L/wellのサンプルに対し、各well 50 μ Lのアセトニトリルを添加し、FALCON Deep wellプレート2枚に100 μ L/wellずつ分注後、LC/MS分析を行い、被検物質及び内部標準のクロマトグラムを描き、ピーク面積を求めた後、内部標準法で安定性(反応後の残存率)を算出した。結果を表5 0に示した。

【0 1 6 0】

【表5 0】

化合物	残存率(%)
実施例4	8
実施例9	0
実施例10	1
実施例12	0
実施例13	11
実施例15	0
実施例16	0
実施例17	3
実施例18	0
実施例19	0
実施例20	0
実施例21	1
実施例22	2

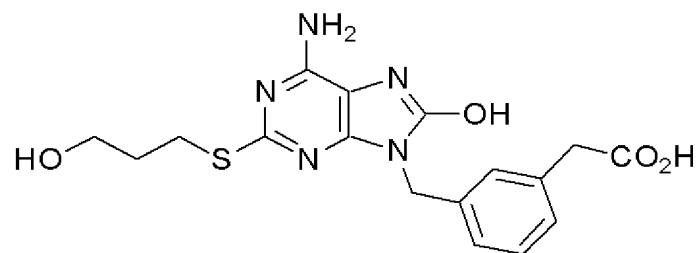
【実施例2 6】

【0 1 6 1】

比較例1：9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(3-hydroxypropylthio) adenine)の合成

【0 1 6 2】

【化3 2】



実施例1で得られた-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロピルチオ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Hydroxy-2-(3-hydroxypropylthio)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 50 mg (0.124 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液10 mlとメタノール10 mlの混合溶媒に加えて室温で2時間攪拌した。濃塩酸で中和後、メタノールを留去し、析出した固体を濾取し、47 mg (0.121 mmol)の白色固体として標記化合物を得た

。収率97%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.18 (4H, m), 6.82 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 3.49 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.34 (2H, s), 3.06 (2H, t, J = 6.9 Hz), 1.78 (2H, m)。

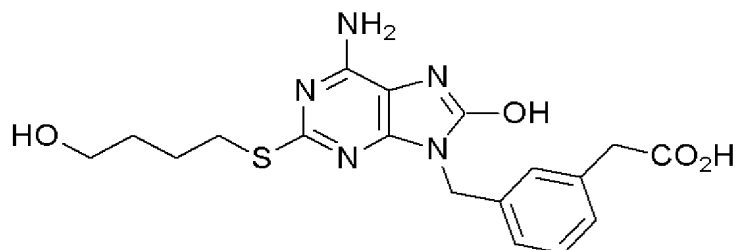
【実施例27】

【0163】

比較例2: 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブチルチオ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(4-hydroxybutylthio) adenine) の合成

【0164】

【化33】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率70%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.46 (1H, brs), 10.12 (1H, s), 7.24 (4H, m), 6.52 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.39 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.02 (2H, t, J = 7.2 Hz), 1.65 (2H, m), 1.52 (2H, m)。

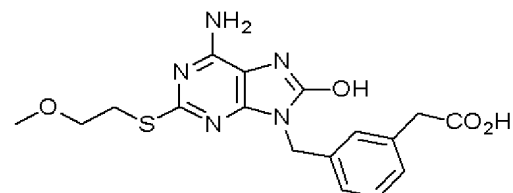
【実施例28】

【0165】

比較例3: 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチルチオ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(2-methoxyethylthio) adenine) の合成

【0166】

【化34】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率32%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.01 (4H, m), 6.56 (2H, brs), 4.73 (2H, s), 3.41 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.21 (2H, s), 3.14 (3H, s), 3.08 (2H, t, J = 6.7 Hz)。

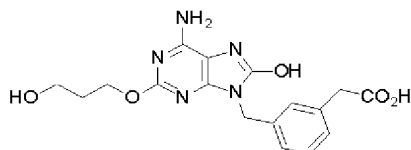
【実施例29】

【0167】

比較例4: 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(3-hydroxypropoxy) adenine) の合成

【0168】

【化35】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率82%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (1H, brs), 9.96 (1H, brs), 7.26 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.16 (2H, m), 6.46 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.50 (1H, brs), 4.20 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.51 (4H, m), 1.79 (2H, qui, $J = 6.4$ Hz).

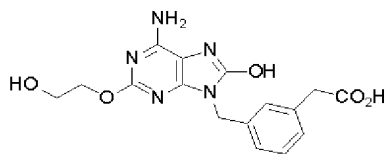
【実施例 30】

【0169】

比較例5: 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(2-hydroxyethoxy)adenine) の合成

【0170】

【化36】



比較例1と同様にして白色固体として標記化合物を得た。収率70%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.03 (1H, s), 7.26 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.18 (3H, m), 6.48 (2H, s), 4.83 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.53 (2H, s).

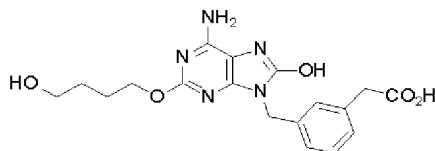
【実施例 31】

【0171】

比較例6: 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシブトキシ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(4-hydroxybutoxy)adenine) の合成

【0172】

【化37】



比較例1と同様にして白色固体として標記化合物を得た。収率62%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (1H, brs), 7.27 (2H, m), 7.12 (2H, m), 6.55 (2H, m), 4.81 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.39 (4H, m), 1.67 (2H, qui, $J = 6.8$ Hz), 1.49 (2H, qui, $J = 6.7$ Hz).

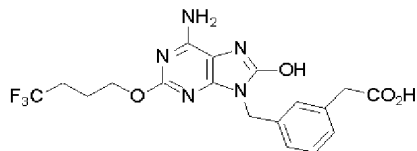
【実施例 32】

【0173】

比較例7: 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(3-hydroxypropoxy)adenine) の合成

【0174】

【化38】



比較例1と同様にしての白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.37 (1H, brs), 10.00 (1H, brs), 7.26 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.16 (2H, m), 6.50 (2H, brs), 4.84 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.52 (2H, s), 2.36 (2H, m), 1.88 (2H, m).

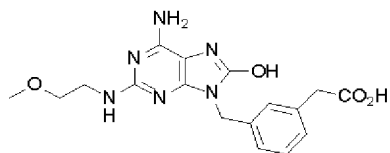
【実施例 33】

【0175】

比較例8： 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(N-2-メトキシエチルアミノ)アデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-8-hydroxy-2-(N-2-methoxyethylamino)adenine) の合成

【0176】

【化39】



比較例1と同様にして白色固体として標記化合物を得た。収率84%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.72 (1H, s), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18 (3H, m), 6.14 (1H, t, J = 5.1 Hz), 6.07 (2H, brs), 4.78 (2H, s), 3.52 (2H, s), 3.37 (4H, m), 3.22 (3H, s).

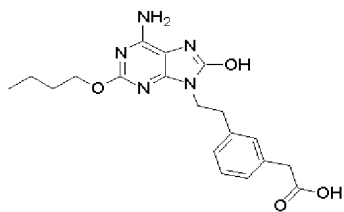
【実施例34】

【0177】

比較例9： 2-ブトキシ-9-[2-(3-カルボキシメチルフェニル)エチル]-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-carboxymethylphenyl)ethyl]-8-hydroxyadenine) の合成

【0178】

【化40】



比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率87%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.27 (1H, brs), 9.91 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.11 (1H, s), 7.10-7.05 (2H, m), 6.42 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.87 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.50 (2H, s), 2.95 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.66 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.39 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

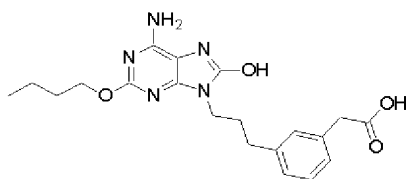
【実施例35】

【0179】

比較例10： 2-ブトキシ-9-[3-(3-カルボキシメチルフェニル)プロピル]-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-[3-(3-carboxymethylphenyl)propyl]-8-hydroxyadenine) の合成

【0180】

【化41】



比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率80%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.32 (1H, brs), 10.09 (1H, brs), 7.18 (1H, dd, J = 7.9 Hz, 7.8 Hz), 7.08-7.04 (3H, m), 6.46 (2H, brs), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.47 (2H, s), 2.56 (2H, t, J = 7.7 Hz), 1.94 (2H, tt, J = 7.7 Hz, 7.0 Hz), 1.63 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

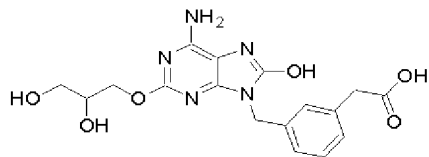
【実施例 3 6】

【0 1 8 1】

比較例11： 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-(2,3-ジヒドロキシ-1-プロポキシ)-8-ヒドロキシアデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-(2,3-dihydroxy-1-propoxy)-8-hydroxyadenine) の合成

【0 1 8 2】

【化 4 2】



比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率76%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.99 (1H, brs), 7.26 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 7.1 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16-7.13 (2H, m), 6.47 (2H, brs), 5.00 (1H, brs), 4.91 (2H, s), 4.16 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 4.4 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 10.9 Hz, 6.4 Hz), 3.76-3.70 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.39 (2H, d, J = 5.6 Hz).

カルボン酸、アルコール1つ見えず

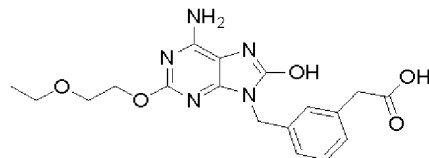
【実施例 3 7】

【0 1 8 3】

比較例12： 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-(2-エトキシエトキシ)-8-ヒドロキシアデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-(2-ethoxyethoxy)-8-hydroxyadenine) の合成

【0 1 8 4】

【化 4 3】



比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率89%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.31 (1H, brs), 9.97 (1H, s), 7.26 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.5 Hz), 7.20 (1H, s), 7.16-7.14 (2H, m), 6.47 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 4.25 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.63 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.53 (2H, s), 3.45 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz).

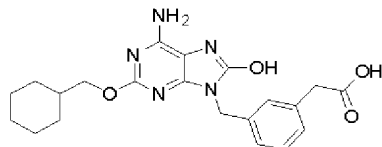
【実施例 3 8】

【0 1 8 5】

比較例13： 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-シクロヘキシルメトキシ-8-ヒドロキシアデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-cyclohexylmethoxy-8-hydroxyadenine) の合成

【0 1 8 6】

【化 4 4】



比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率90%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.27 (1H, brs), 7.23 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.19-7.10 (3H, m), 6.56 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 3.94 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.48 (2H, s), 1.74-1.61 (6H, m), 1.23-1.14 (3H, m), 1.02-0.94 (2H, m). カルボン酸見えず

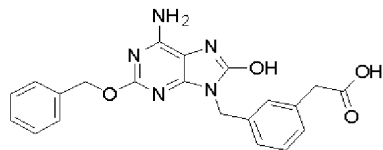
【実施例 3 9】

【0 1 8 7】

比較例14： 2-ベンジロキシ-9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン (2-Benzyloxy-9-(3-carboxymethylbenzyl)-8-hydroxyadenine) の合成

【0188】

【化45】



比較例1と同様にして標記化合物を得た。収率100%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.40 (1H, brs), 10.29 (1H, brs), 7.42-7.40 (2H, m), 7.36-7.20 (5H, m), 7.15-7.11 (2H, m), 6.61 (2H, brs), 5.24 (2H, s), 4.83 (2H, s), 3.49 (2H, s).

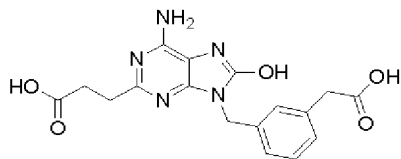
【実施例40】

【0189】

比較例15： 2-(2-カルボキシエチル)-9-(3-カルボキシメチルベンジル)-8-ヒドロキシアデニン (2-(2-Carboxyethyl)-9-(3-carboxymethylbenzyl)-8-hydroxyadenine) の合成

【0190】

【化46】



比較例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率79%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.50 (2H, brs), 10.10 (1H, s), 7.25 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 7.25 (1H, s), 7.18 (1H, d, 7.6 Hz), 7.16 (1H, d, 7.4 Hz), 6.29 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 3.52 (2H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.2 Hz).

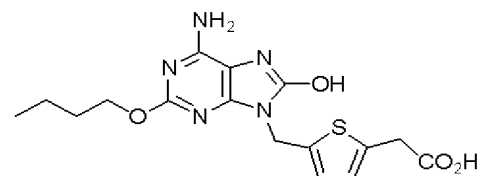
【実施例41】

【0191】

比較例16： 2-ブトキシ-9-[(5-カルボキシメチル-2-チエニル)メチル]-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-[(5-carboxymethyl-2-thienyl)methyl]-8-hydroxyadenine) の合成

【0192】

【化47】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率96%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.47 (1H, brs), 9.94 (1H, s), 6.89 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.45 (2H, brs), 4.94 (2H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.72 (2H, s), 1.65 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, s, J = 7.5 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

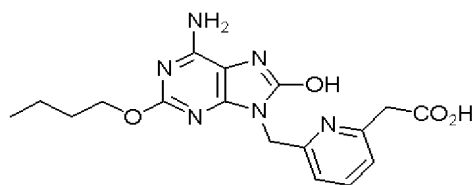
【実施例42】

【0193】

比較例18： 2-ブトキシ-9-[(6-カルボキシメチル-2-ピリジル)メチル]-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-[(6-carboxymethyl-4-pyridyl)methyl]-8-hydroxyadenine) の合成

【0194】

【化 4 8】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率68%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.39 (1H, brs), 9.96 (1H, brs), 7.62 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.85 (2H, s), 4.01 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.651 (2H, s), 1.51 (2H, s, $J = 6.6$ Hz), 1.26 (2H, s, $J = 7.3$ Hz), 0.80 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

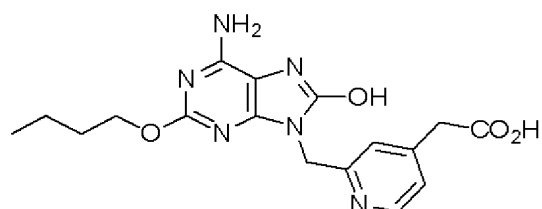
【実施例 4 3】

【0 1 9 5】

比較例19：2-ブトキシ-9-[(4-カルボキシメチル-2-ピリジル)メチル]-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-[(4-carboxymethyl-2-pyridyl)methyl]-8-hydroxyadenine) の合成

【0 1 9 6】

【化 4 9】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率58%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.77 (1H, brs), 8.28 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.04 (1H, s), 6.69 (2H, brs), 4.91 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.28 (2H, s), 1.57 (2H, s, $J = 6.6$ Hz), 1.33 (2H, s, $J = 7.4$ Hz), 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

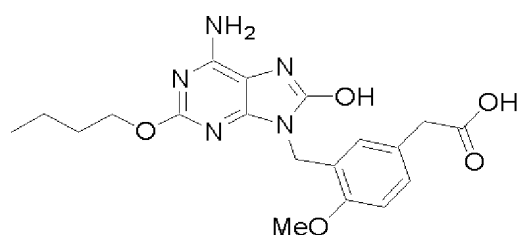
【実施例 4 4】

【0 1 9 7】

比較例20：2-ブトキシ-9-(5-カルボキシメチル-2-メトキシ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-(5-carboxymethyl-2-methoxy)benzyl-8-hydroxyadenine) の合成

【0 1 9 8】

【化 5 0】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.25 (1H, brs), 10.17 (1H, brs), 7.12 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.51 (2H, brs), 4.80 (2H, s), 4.08 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.36 (2H, s), 1.58 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 6.6 Hz), 1.33 (2H, tq, $J = 7.5$ Hz, 7.4 Hz), 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

【実施例 4 5】

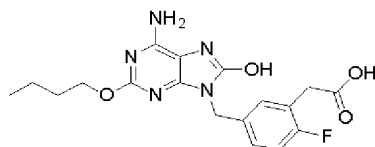
【0 1 9 9】

比較例21：2-ブトキシ-9-(3-カルボキシメチル-4-フルオロ)ベンジル-8-ヒドロキシアデ

ニン (2-Butoxy-9-(3-carboxymethyl-4-fluoro)benzyl-8-hydroxyadenine) の合成

【0200】

【化51】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率92%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.51 (1H, brs), 10.12 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 2.1 Hz), 7.22 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 9.7 Hz, 8.5 Hz), 6.50 (2H, brs), 4.81 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.56 (2H, s), 1.63 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.37 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

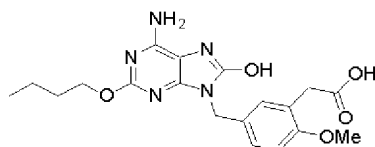
【実施例46】

【0201】

比較例22: 2-ブトキシ-9-(3-カルボキシメチル-4-メトキシ)ベンジル-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-(3-carboxymethyl-4-methoxy)benzyl-8-hydroxyadenine) の合成

【0202】

【化52】



比較例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率89%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.12 (1H, brs), 9.95 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (1H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.4), 6.44 (2H, brs), 4.75 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.71 (3H, s), 3.43 (2H, s), 1.62 (2H, s, J = 7.0 Hz), 1.37 (2H, s, J = 7.5 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

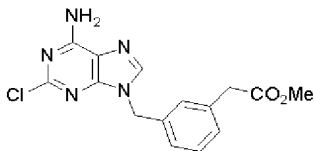
【実施例47】

【0203】

参考例1: 2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0204】

【化53】



2-クロロアデニン (2-Chloroadenine) 1.70 g (10.0 mmol)、炭酸カリウム 9.67 g (70.0 mmol)をDMF 35 mlに加え60℃で1.5時間攪拌した。放冷後、メチル 3-ブロモメチルフェニルアセテート (methyl 3-bromomethylphenylacetate) 3.16 g (13.0 mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム50 mlを加え、析出した固体を濾取、水洗し、2.13 g (6.41 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率64%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.24 (1H, s), 7.80 (2H, brs), 7.31 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.14 (1H, d, 7.6 Hz), 5.32 (2H, s), 3.66 (2H, s), 3.59 (3H, s).

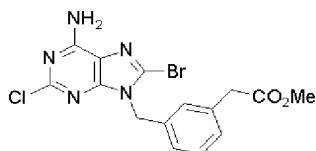
【実施例48】

【0205】

参考例2: 8-ブロモ-2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0206】

【化 5 4】



参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 2.00 g (6.03 mmol)、酢酸ナトリウム 2.95 g (36.0 mmol)をクロロホルム100 mlに加え、臭素 4.79 g (30.0 mmol)を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、1.78 g (4.34 mmol)の褐色固体として標記化合物を得た。収率72%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 7.6 Hz), 7.26-7.19 (3H, m), 5.72 (2H, brs), 5.34 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.61 (2H, s).

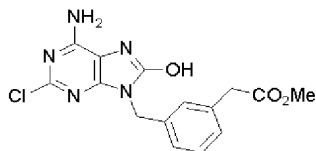
【実施例 4 9】

【0 2 0 7】

参考例3：2-クロロ-8-ヒドロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Chloro-8-hydroxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

【0 2 0 8】

【化 5 5】



参考例2で得られた8-ブromo-2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) 1.78 g (4.34 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液(150 ml)とメタノール(150 ml)の混合溶媒に懸濁させ、100℃で30分攪拌した。12N塩酸で中和後、溶媒を留去した。残渣にメタノール 50 mlと濃硫酸 2.45 g (25.0 mmol)を加え、1時間加熱還流した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 90.0g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0\sim 50/1$)で精製し、0.84 g (2.41 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率56%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (1H, brs), 7.29 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 4.8 Hz), 7.18-7.12 (3H, m), 6.91 (2H, brs), 4.88 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s).

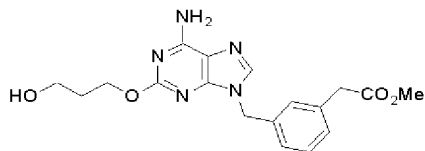
【実施例 5 0】

【0 2 0 9】

参考例4：2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-(3-Hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine) の合成

【0 2 1 0】

【化 5 6】



ナトリウム 0.43 g (18.70 mmol)を1,3-ジプロパノール 15 mlに溶解させた後、参考例1で得られた2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl) adenine 0.53 g (1.60 mmol)を加え、100℃で5時間攪拌した。12N塩酸で中和した後、溶媒を留去し、メタノール 100 mlと濃硫酸 5 mlを加え、5時間加熱還流した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 20 g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0\sim 30/1$)で精製し、0.39 g (1.05 mmol)の淡黄色固体

として標記化合物を得た。収率66%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.02 (1H, s), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (5H, m), 5.24 (2H, s), 4.51 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 5.2 Hz), 1.82 (2H, qui, J = 6.4 Hz).

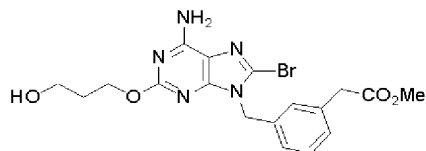
【実施例 5 1】

【0 2 1 1】

参考例5：8-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-(3-hydroxypropoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 2 1 2】

【化 5 7】



参考例2と同様の方法で褐色固体として標記化合物を得た。収率94%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.43 (2H, brs), 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.34 (2H, s), 4.51 (1H, t, J = 5.1 Hz), 4.26 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 5.3 Hz), 1.81 (2H, qui, J = 6.4 Hz).

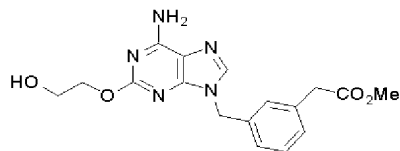
【実施例 5 2】

【0 2 1 3】

参考例6：2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-アデニン (2-(2-Hydroxyethoxy)-9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 2 1 4】

【化 5 8】



参考例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率94%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.22 (1H, s), 7.65 (2H, s), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.26 (1H, s), 7.20 (2H, m), 5.28 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.69 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.66 (2H, s), 3.61 (3H, s).

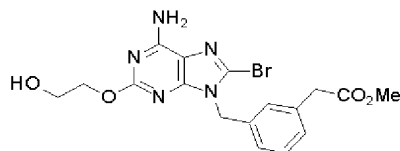
【実施例 5 3】

【0 2 1 5】

参考例7：8-ブロモ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-アデニン (8-Bromo-2-(2-hydroxyethoxy)-9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 2 1 6】

【化 5 9】



参考例2同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率63%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.44 (2H, brs), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.

6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.11 (1H, t, J = 7.7 Hz), 5.23 (2H, s), 4.81 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.22 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.67 (4H, m), 3.58 (3H, s).

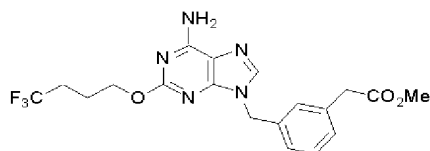
【実施例 5 4】

【0 2 1 7】

参考例 8: 9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アデニン (9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)adenine) の合成

【0 2 1 8】

【化 6 0】



参考例 4 と同様の方法で黄色固体として標記化合物を得た。収率 73%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.04 (1H, s), 7.24 (6H, m), 5.24 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.37 (2H, m), 1.91 (2H, m).

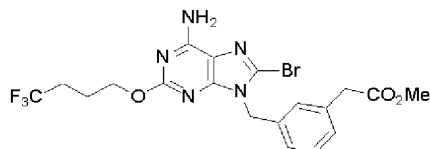
【実施例 5 5】

【0 2 1 9】

参考例 9: 8-ブromo-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロブトキシ)アデニン (8-Bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(4,4,4-trifluorobutoxy)adenine) の合成

【0 2 2 0】

【化 6 1】



参考例 2 と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率 94%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.50 (2H, brs), 7.30 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.10 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.24 (2H, s), 4.27 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 2.37 (2H, m), 1.91 (2H, m).

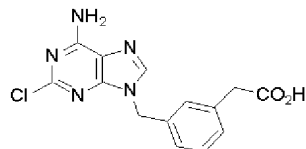
【実施例 5 6】

【0 2 2 1】

参考例 10: 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-クロロアデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-chloroadenine) の合成

【0 2 2 2】

【化 6 2】



参考例 1 で得られた 2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) 600 mg (1.81 mmol) を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (18 ml) と メタノール (8 ml) の混合溶媒に溶解させた後、室温で 6 時間攪拌した。12 N 塩酸で中和し、溶媒を留去後、水を加え析出した固体を濾取し、560 mg (1.76 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率 97%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.24 (1H, s), 7.79 (2H, brs), 7.19 (4H, m), 5.31 (2H, s), 3.5

3 (2H, s).

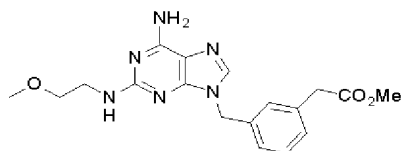
【実施例 5 7】

【0 2 2 3】

参考例 11: 9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(N-2-メトキシエチルアミノ)アデニン (9-(3-Methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(N-2-methoxyethylamino) adenine) の合成

【0 2 2 4】

【化 6 3】



参考例 10 で得られた 9-(3-カルボキシメチルベンジル)-2-クロロアデニン (9-(3-Carboxymethylbenzyl)-2-chloroadenine) 0.100 g (0.32 mmol) を 2-メトキシエチルアミン (2-Methoxyethylamine) 3 ml (34.5 mmol) に加え、オートクレーブ中 150℃ で 4 時間攪拌した。溶媒を留去し、メタノール 1 ml と濃硫酸 0.2 ml を加え、2 時間加熱還流した。飽和重曹水で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 7.0 g、溶出溶媒: CHCl₃/MeOH=100/0~50/1) で精製し、69 mg (0.19 mmol) の褐色油状物質として標記化合物を得た。収率 59%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.79 (1H, s), 7.28 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, m), 6.69 (2H, brs), 6.16 (1H, brm), 5.16 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.52 (4H, m), 3.23 (3H, s).

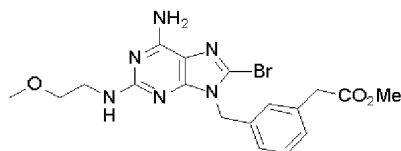
【実施例 5 8】

【0 2 2 5】

参考例 12: 8-ブromo-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)-2-(N-2-メトキシエチルアミノ)アデニン (8-Bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)-2-(N-2-methoxyethylamino) adenine) の合成

【0 2 2 6】

【化 6 4】



参考例 2 と同様の方法で褐色固体として標記化合物を得た。収率 88%。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.29 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.18 (3H, m), 6.91 (2H, brs), 6.36 (1H, brm), 5.16 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.41 (4H, m), 3.23 (3H, s).

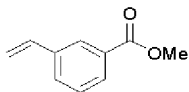
【実施例 5 9】

【0 2 2 7】

参考例 13: メチル 3-ビニル安息香酸 (Methyl 3-vinylbenzoate) の合成

【0 2 2 8】

【化 6 5】



3-ビニル安息香酸 (3-vinylbenzoic acid) 3.0 g (20 mmol) を DMF 15 ml に溶解させ、ヨウ化メチル 3.7 ml (60 mmol)、炭酸カリウム 4.1 g (30 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認した後、水を加え、酢酸エチル (30 ml × 3) で抽出した。有機層を濃縮し、3.0 g (18.6 mmol) の無色液体として標記化合物を得た。収率 92%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.08 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.7 Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 17.6$ Hz, 10.9 Hz), 5.83 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 5.32 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.93 (3H, s).

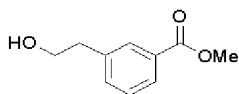
【実施例 60】

【0229】

参考例14： メチル 3-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸 (Methyl 3-(2-hydroxyethylbenzoate)の合成

【0230】

【化66】



参考例13で得られたメチル 3-ビニル安息香酸 (Methyl 3-vinylbenzoate) 3.0 g (18.6 mmol)に9-BBN(0.5 M THF溶液) 50 ml (25 mmol)を滴下した。室温で15時間攪拌した後、0℃で水 14 mlと30%過酸化水素水 14 mlを加え、室温で2時間攪拌した。2N 水酸化ナトリウム水溶液 3.75 mlを加え、2時間攪拌した後、0℃で飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチル (30 ml×3) で抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 110 g、溶出溶媒 : Hex/AcOEt=2/1)で精製し、2.8 g (15.4 mmol)の無色液体として標記化合物を得た。収率83%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.92 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.46-7.37 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.50 (1H, brs).

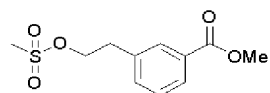
【実施例 61】

【0231】

：メチル 3-(2-メタンスルホニオキシエチル)安息香酸 (Methyl 3-(2-methanesulfonyloxyethyl)benzoate)の合成

【0232】

【化67】



参考例14で得られたメチル 3-(2-ヒドロキシエチル)安息香酸 (Methyl 3-(2-hydroxyethylbenzoate) 2.8 g (15.4 mmol)のTHF 30 ml溶液に、0℃で塩化メタンスルホン 1.4 ml (18.5 mmol)、トリエチルアミン 2.6 ml (18.5 mmol)を加え、室温で30分攪拌した後、水を加え、酢酸エチル (30 ml×3) で抽出した。有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 90 g、溶出溶媒 : Hex/AcOEt=3/1)で精製し、3.4 g (13.1 mmol)の無色液体として標記化合物を得た。収率85%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.96-7.94 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.45-7.41 (2H, m), 4.44 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.89 (3H, s).

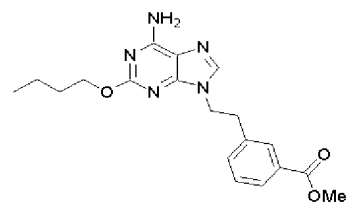
【実施例 62】

【0233】

参考例16： 2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenyl)ethyl]adenine) の合成

【0234】

【化68】



参考例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率81%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.91 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.6 Hz), 7.28 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.59 (2H, brs), 4.37 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.22 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.80 (2H, tt, $J = 7.4$ Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, $J = 7.4$ Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

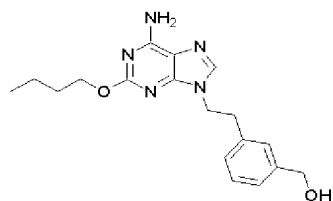
【実施例63】

【0235】

参考例17 2-ブトキシ-9-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-hydroxymethylphenyl)ethyl]adenine) の合成

【0236】

【化69】



水素化リチウムアルミニウム 65 mg (1.71 mmol)をTHF 10 mlに加え、氷浴下、参考例16で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylphenyl)ethyl]adenine) 0.40 g (1.08 mmol)のTHF 20 ml溶液を滴下し、室温で2時間攪拌した。氷浴下水0.07 ml、1N 水酸化ナトリウム水溶液0.3 ml、水0.3 mlの順に滴下した。反応液をセライト濾過、濾液を濃縮し、得られた粗結晶をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、0.25 g (0.74 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率68%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.27-7.22 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.03-7.01 (1H, m), 5.56 (2H, brs), 4.64 (2H, s), 4.34 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.15 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.84-1.77 (2H, m), 1.53 (2H, tq, $J = 7.4$ Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

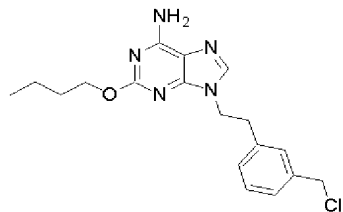
【実施例64】

【0237】

参考例18: 2-ブトキシ-9-[2-(3-クロロメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-chloromethylphenyl)ethyl]adenine) の合成

【0238】

【化70】



参考例17で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-ヒドロキシメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-hydroxymethylphenyl)ethyl]adenine) 0.25 g (0.72 mmol)のクロロホルム 7.5 ml溶液に、塩化チオニル 0.26 ml (3.6 mmol)を加え、1.5時間加熱還流した。放冷後、5%重曹水で中和し、クロロホルム (30 ml \times 3)で抽出した。有機層を濃縮し、0.25 g (0.70 mmol)の淡黄色液体として標記化合物を得た。収率97%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.28-7.23 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.03-7.00 (1H, m), 5.76 (2H, brs), 4.53 (2H, s), 4.34 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.16 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.80 (2H, tt, $J = 7.4$ Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, $J = 7.4$ Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

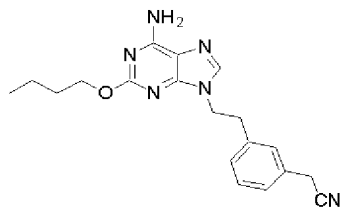
【実施例 6 5】

【0 2 3 9】

参考例19： 2-ブトキシ-9-[2-(3-シアノメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-cyanomethylphenyl)ethyl]adenine) の合成

【0 2 4 0】

【化 7 1】



参考例18で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-クロロメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-chloromethylphenyl)ethyl]adenine) 0.25 g (0.70 mmol)のDMF 7ml溶液に、シアン化ナトリウム 0.10 g (2.1 mmol)を加え、室温で6時間攪拌した。1N 塩酸 1.4 mlを加え、中和した後、エバポレーターで濃縮し、DMFを留去した。次いで、クロロホルム (30 ml×3)で抽出、濃縮後、得られた粗結晶をクロロホルム/ヘキサンから再結晶し、0.20 g (0.59 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率84%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.52-7.26 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.05-6.99 (2H, m), 5.50 (2H, brs), 4.34 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, s), 3.17 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.84-1.76 (2H, m), 1.57-1.47 (2H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

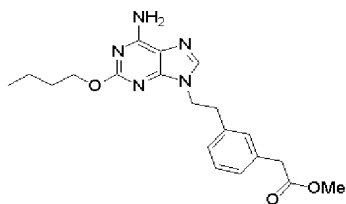
【実施例 6 6】

【0 2 4 1】

参考例20： 2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)ethyl]adenine) の合成

【0 2 4 2】

【化 7 2】



参考例19で得られた 2-ブトキシ-9-[2-(3-シアノメチルフェニル)エチル]アデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-cyanomethylphenyl)ethyl]adenine) 0.20 g (0.57 mmol)にメタノール 6 mlと 5N 水酸化ナトリウム水溶液 6 mlを加え、3時間加熱還流した。0℃で濃塩酸を加え中和し、析出した白色固体を濾取し、水で洗浄後、12時間真空乾燥した。次いで、メタノール 6 ml、濃硫酸 0.2 mlを加え、1時間加熱還流した後、5%重曹水で中和した。析出した固体を濾取し、水で洗浄することにより、0.18 g (0.46 mmol)の白色固体として、標記化合物を得た。収率81%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29 (1H, s), 7.24 (1H, dd, J = 7.6 Hz, 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.03 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.79 (2H, brs), 4.34 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.34 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.69 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 1.80 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.7 Hz), 1.52 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz).

【実施例 6 7】

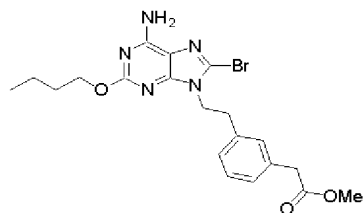
【0 2 4 3】

参考例21： 8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)エチル]アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)ethyl]adenine) の

合成

【0244】

【化73】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率88%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.6 Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.57 (2H, brs), 4.33 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.31 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.70 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.10 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.79 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

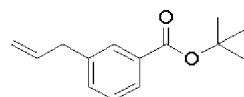
【実施例68】

【0245】

参考例22: tert-ブチル 3-アリル安息香酸 (tert-Butyl 3-allylbenzoate) の合成

【0246】

【化74】



THF 16 mlに臭化イソプロピルマグネシウム (0.76M THF溶液, 26 ml, 20 mmol)を加え、0℃でブチルリチウム (1.59M ヘキサン溶液, 25 ml, 40 mmol)を滴下し、15分攪拌した後、-78℃に冷却し、さらに20分攪拌した。次いで、tert-ブチル 3-ブロモ安息香酸 (tert-Butyl 3-bromobenzoate) 2.0 g (8.0 mmol)のTHF溶液 (16 ml)を滴下し、-78℃で30分攪拌した後、臭化アリル 2.8 ml (32 mmol)とシアン化銅 (1M THF溶液、2.4 ml, 2.4 mmol)を加え、さらに1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させ、ヘキサン (30 ml \times 3)で抽出、有機層を濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 60 g、溶出溶媒: Hex/AcOEt=300/1)で精製し、1.0 g (4.6 mmol)の無色液体として標記化合物を得た。収率58%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84-7.82 (2H, m), 7.36-7.26 (2H, m), 6.00-5.92 (1H, m), 5.12-5.06 (2H, m), 3.43 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.60 (9H, s).

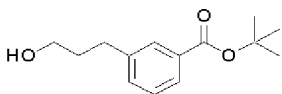
【実施例69】

【0247】

参考例23 tert-ブチル 3-(3-ヒドロキシプロピル)安息香酸 (tert-Butyl 3-(3-hydroxypropyl)benzoate) の合成

【0248】

【化75】



参考例14と同様の方法で標記化合物を得た。収率60%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.83-7.78 (2H, m), 7.38-7.31 (2H, m), 3.68 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.91 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.4 Hz), 1.60 (9H, s), 1.30 (1H, brs).

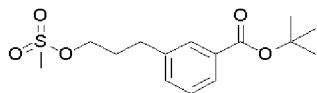
【実施例70】

【0249】

参考例24: tert-ブチル 3-(3-メタンスルホニオキシプロピル)安息香酸 (tert-Butyl 3-(3-methanesulfonyloxypropyl)benzoate) の合成

【0250】

【化76】



参考例15と同様の方法で標記化合物を得た。収率100%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.86-7.82 (1H, m), 7.82 (1H, s), 7.37-7.35 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.01 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.10 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.3 Hz), 1.60 (9H, s).

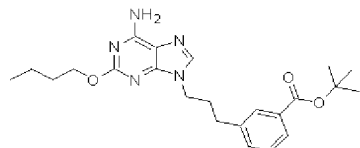
【実施例71】

【0251】

参考例25 2-ブトキシ-9-[3-(3-tert-ブトキシカルボニルフェニル)プロピル]アデニン (2-Butoxy-9-[3-(3-tert-butoxycarbonylphenyl)propyl]adenine) の合成

【0252】

【化77】



参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率72%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85-7.82 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.34-7.32 (2H, m), 5.51 (2H, brs), 4.31 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.71 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.26 (2H, tt, $J = 7.7$ Hz, 7.1 Hz), 1.79 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.60 (9H, s), 1.52 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

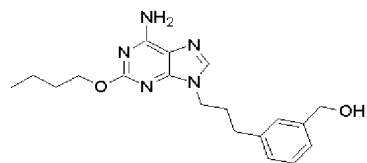
【実施例72】

【0253】

参考例26: 2-ブトキシ-9-[3-(3-ヒドロキシメチルフェニル)プロピル]アデニン (2-Butoxy-9-[3-(3-hydroxymethylphenyl)propyl]adenine) の合成

【0254】

【化78】



参考例17と同様の方法で標記化合物を得た。収率97%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.5 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 5.62 (2H, brs), 4.66 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.66 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.56 (1H, brs), 2.24 (2H, tt, $J = 7.5$ Hz, 7.0 Hz), 1.79 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.50 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

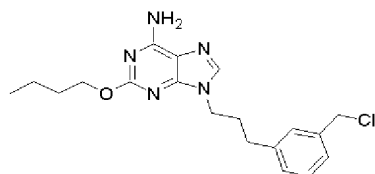
【実施例73】

【0255】

参考例27: 2-ブトキシ-9-[3-(3-クロロメチルフェニル)プロピル]アデニン (2-Butoxy-9-[3-(3-chloromethylphenyl)propyl]adenine) の合成

【0256】

【化 7 9】



参考例18同様の方法で化合物を得た。収率100%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.4 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.65 (2H, brs), 4.56 (2H, s), 4.32 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.67 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.25 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 7.0 Hz), 1.79 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.51 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

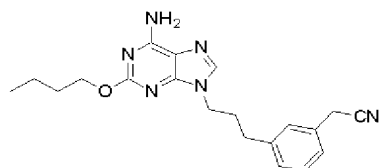
【実施例 7 4】

【0 2 5 7】

参考例28：2-ブトキシ-9-[3-(3-シアノメチルフェニル)プロピル]アデニン (2-Butoxy-9-[3-(3-cyanomethylphenyl)propyl]adenine) の合成

【0 2 5 8】

【化 8 0】



参考例19と同様の方法で標記化合物を得た。収率85%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.59 (1H, s), 7.29 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz, 7.5 Hz), 7.17-7.11 (3H, m), 5.90 (2H, brs), 4.32 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.72 (2H, s), 2.67 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.22 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 7.0 Hz), 1.78 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

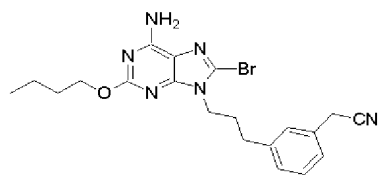
【実施例 7 5】

【0 2 5 9】

参考例29：8-ブromo-2-ブトキシ-9-[3-(3-シアノメチルフェニル)プロピル]アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[3-(3-cyanomethylphenyl)propyl]adenine) の合成

【0 2 6 0】

【化 8 1】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率85%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29-7.25 (1H, m), 7.15-7.13 (3H, m), 5.41 (2H, brs), 4.30 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (2H, s), 2.71 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 2.19 (2H, tt, $J = 7.7$ Hz, 7.2 Hz), 1.78 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.52 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

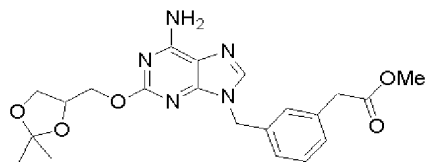
【実施例 7 6】

【0 2 6 1】

参考例30：2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0262】

【化82】



ナトリウム 0.69 g (30 mmol)を、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノール (2,2-Dimethyl-1,3-dioxolane-4-methanol) 30 mlに溶解させた後、参考例1で得られた2-クロロ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Chloro-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) 1.0 g (3.0 mmol)を加え、120℃で2時間攪拌した。0℃で濃塩酸を加え、中和した後、溶媒を留去した。次いで、メタノール 30 ml、濃硫酸 2 mlを加え4時間加熱還流後、5%重曹水で中和し、溶媒を留去した。残渣にアセトン 100 mlとp-トルエンスルホン酸 100 mgを加え、室温で48時間攪拌した。5%重曹水で中和後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 80 g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/1)で精製し、0.80 g (1.87 mmol)の淡黄色固体として標記化合物を得た。収率62%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.61 (1H, s), 7.32-7.16 (4H, m), 6.06 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 4.52-4.47 (2H, m), 4.31-4.26 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J = 8.0 Hz, 6.6 Hz), 3.97-3.93 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.61 (2H, s), 1.50 (3H, s), 1.37 (3H, s).

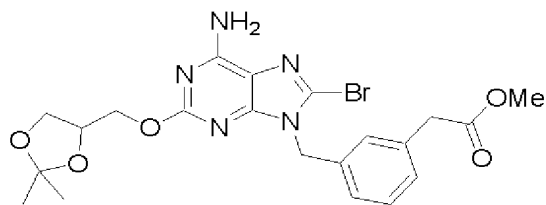
【実施例77】

【0263】

参考例31： 8-ブロモ-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキソラン-4-イルメトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0264】

【化83】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率82%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.30-7.20 (4H, m), 6.30 (2H, brs), 5.28 (2H, s), 4.51-4.28 (2H, m), 4.30 (1H, dd, J = 10.5 Hz, 6.4 Hz), 4.15 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 6.4 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 5.4 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s), 1.48 (3H, s), 1.39 (3H, s).

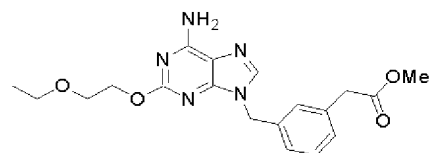
【実施例78】

【0265】

参考例32： 2-(2-エトキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-(2-Ethoxyethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0266】

【化84】



参考例4と同様の方法で褐色固体として標記化合物を得た。収率83%。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.24-7.16 (3H, m), 6.1

9 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 4.49 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.59 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.0 Hz).

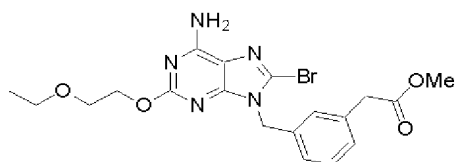
【実施例 79】

【0267】

参考例33: 8-ブロモ-2-(2-エトキシエトキシ)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-(2-ethoxyethoxy)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0268】

【化85】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率90%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29-7.25 (2H, m), 7.22-7.20 (2H, m), 6.31 (2H, brs), 5.28 (2H, s), 4.48 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.79 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.59 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz).

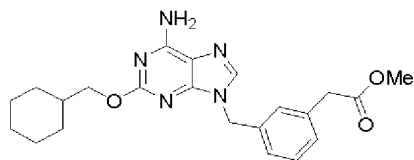
【実施例 80】

【0269】

参考例34: 2-シクロヘキシルメトキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Cyclohexylmethoxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0270】

【化86】



参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率39%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.92 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 4.19 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.68 (3H, s), 3.61 (2H, s), 1.90-1.67 (6H, m), 1.30-1.23 (3H, m), 1.11-1.05 (2H, m).

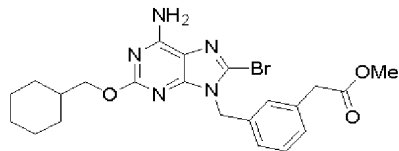
【実施例 81】

【0271】

参考例35: 8-ブロモ-2-シクロヘキシルメトキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-cyclohexylmethoxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0272】

【化87】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率90%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31-7.27 (2H, m), 7.24-7.21 (2H, m), 5.86 (2H, brs), 5.29 (2H, s), 4.15 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s), 1.90-1.67 (6H, m), 1.30-1.23 (3H, m), 1.11-1.04 (2H, m).

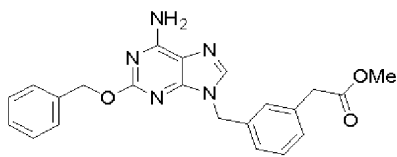
【実施例 82】

【0273】

参考例36： 2-ベンジロキシ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Benzylloxy-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0274】

【化88】



参考例4と同様の方法で標記化合物を得た。収率72%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (1H, s), 7.49-7.46 (2H, m), 7.35-7.16 (7H, m), 5.98 (2H, brs), 5.43 (2H, s), 5.26 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.60 (2H, s).

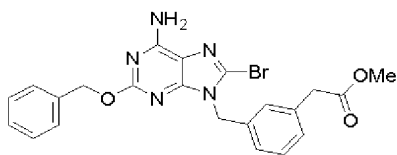
【実施例83】

【0275】

参考例37： 2-ベンジロキシ-8-ブロモ-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-Benzylloxy-8-bromo-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0276】

【化89】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率89%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.47-7.45 (2H, m), 7.36-7.17 (7H, m), 5.91 (2H, brs), 5.42 (2H, s), 5.28 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.58 (2H, s).

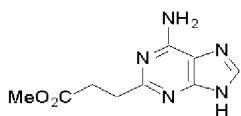
【実施例84】

【0277】

参考例38： 2-(2-メトキシカルボニルエチル)アデニン (2-(2-methoxycarbonylethyl)adenine) の合成

【0278】

【化90】



9-ベンジル-2-(2-メトキシカルボニルエチル)アデニン (9-Benzyl-2-(2-methoxycarbonylethyl)adenine) 0.29 g (0.93 mmol)、20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 0.32 gをイソプロパノール 8 ml、ギ酸 8 mlの混合溶媒に加え、2 atmの水素雰囲気下70℃で40時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮することで0.23 g (0.86 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.70 (1H, brs), 8.01 (1H, s), 7.00 (2H, brs), 3.58 (3H, s), 2.91 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 7.1$ Hz).

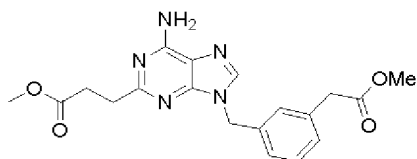
【実施例85】

【0279】

参考例39： 2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (2-(2-Methoxycarbonylethyl)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0280】

【化 9 1】



参考例1と同様の方法で標記化合物を得た。収率77%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.71 (1H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 7.7 Hz), 7.24-7.22 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 5.94 (2H, brs), 5.30 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.18 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.2$ Hz).

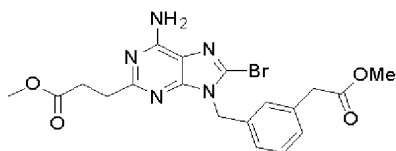
【実施例 8 6】

【0 2 8 1】

参考例40： 8-ブromo-2-(2-メトキシカルボニルエチル)-9-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)アデニン (8-Bromo-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-9-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)adenine) の合成

【0 2 8 2】

【化 9 2】



参考例2と同様の方法で標記化合物を得た。収率85%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30-7.26 (2H, m), 7.23-7.21 (2H, m), 6.19 (2H, brs), 5.32 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.61 (2H, s), 3.18 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.87 (2H, t, $J = 7.1$ Hz).

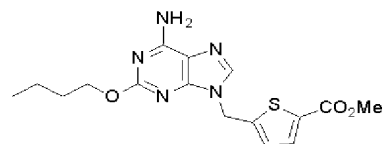
【実施例 8 7】

【0 2 8 3】

参考例41： 2-ブトキシ-9-{(5-メトキシカルボニル-2-チエニル)メチル}アデニン (2-Butoxy-9-{(5-methoxycarbonyl-2-thienyl)methyl}adenine) の合成

【0 2 8 4】

【化 9 3】



2-ヒドロキシメチル-5-メトキシカルボニルチオフエン (2-Hydroxymethyl-5-methoxycarbonylthiophene) 592 mg (3.44 mmol)、トリエチルアミン (Et_3N) 0.70 g (6.92 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 84 mg (0.69 mmol) のクロロホルム 34 ml 溶液に、氷浴下トシルクロライド (TsCl) 1.31 g (6.87 mmol) を加えて1時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけジクロロメタンで抽出し、有機層を0.5 N塩酸、飽和食塩水で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、1.13 gの黄色油状物質としてトシル体を得た。2-ブトキシアデニン (2-Butoxyadenine) 0.58 g (2.84 mmol)、炭酸カリウム 238 mg (1.72 mmol) をDMF 40 mlに加え、60℃で1時間攪拌した。放冷後、得られたトシル体を加え室温で26時間攪拌した後、炭酸カリウム 238 mg (1.72 mmol) を70℃で4時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣を水にあけクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 40g、溶出溶媒 : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/1$) で精製し、0.73 g (2.01 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率71%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.25 (2H, brs), 7.19 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 5.50 (2H, s), 4.23 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.77 (3H, s), 1.66 (2H, s, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

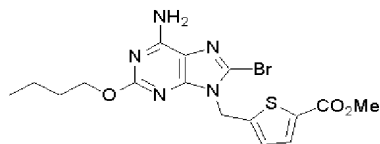
【実施例 88】

【0285】

参考例42：8-ブトキシ-2-ブトキシ-9-〔(5-メトキシカルボニル-2-チエニル)メチル〕アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-〔(5-methoxycarbonyl-2-thienyl)methyl〕adenine) の合成

【0286】

【化94】



参考例2と同様の方法で黄白色固体として標記化合物を得た。収率90%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.67 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.46 (2H, brs), 7.19 (1H, d, J = 3.8 Hz), 5.46 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.77 (3H, s), 1.67 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.40 (2H, s, J = 7.5 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz).

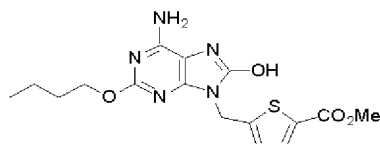
【実施例 89】

【0287】

参考例43：2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-〔(5-メトキシカルボニル-2-チエニル)メチル〕アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-〔(5-methoxycarbonyl-2-thienyl)methyl〕adenine) の合成

【0288】

【化95】



実施例4と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。2工程収率98%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.11 (1H, brs), 7.65 (1H, d, J = 3.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 3.8 Hz), 6.53 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.78 (3H, s), 1.63 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.37 (2H, s, J = 7.3 Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

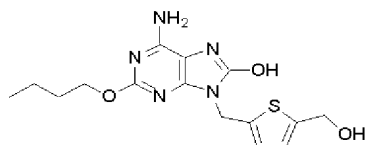
【実施例 90】

【0289】

参考例44：2-ブトキシ-8-ヒドロキシ-9-〔(5-ヒドロキシメチル-2-チエニル)メチル〕アデニン (2-Butoxy-8-hydroxy-9-〔(5-hydroxymethyl-2-thienyl)methyl〕adenine) の合成

【0290】

【化96】



参考例17と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率95%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.98 (1H, brs), 6.89 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.47 (2H, brs), 5.38 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.94 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.65 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, s, J = 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

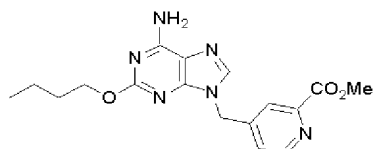
【実施例 91】

【0291】

参考例45：2-ブトキシ-9-〔(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル〕アデニン (2-Butoxy-9-〔(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl)methyl〕adenine) の合成

【0292】

【化 9 7】



参考例1と同様の方法での褐色油状物質として標記化合物を得た。収率80%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.65 (1H, dd, J = 0.4, 4.9 Hz), 8.09 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 1.5, 4.9 Hz), 7.27 (2H, brs), 5.41 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.85 (3H, s), 1.60 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, s, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

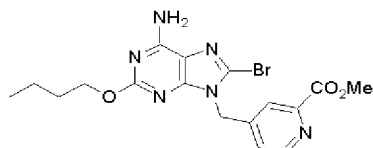
【実施例 9 2】

【0 2 9 3】

参考例46：8-ブromo-2-ブトキシ-9-{(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル} アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-{(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl)methyl} adenine) の合成

【0 2 9 4】

【化 9 8】



参考例2と同様の方法で淡黄色油状物質として標記化合物を得た。収率88%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.67 (1H, dd, J = 0.4, 5.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.49 (2H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 1.7, 5.0 Hz), 5.40 (2H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.86 (3H, s), 1.62 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, s, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

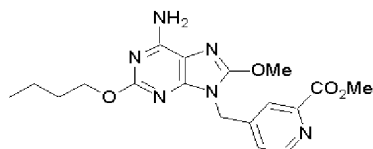
【実施例 9 3】

【0 2 9 5】

参考例47：2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル} アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-{(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl)methyl} adenine) の合成

【0 2 9 6】

【化 9 9】



参考例46で得られた 8-ブromo-2-ブトキシ-9-{(2-メトキシカルボニル-4-ピリジル)メチル} アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-{(2-methoxycarbonyl-4-pyridyl)methyl} adenine) 0.75 g (1.73 mmol)と水酸化ナトリウム 0.99 g (24.75 mmol)を水6 mlとメタノール 6 mlの混合溶媒に懸濁させた後、6時間還流撹拌した。12N塩酸で中和後、メタノールを留去し、析出した固体を濾取した。得られた固体をTHF 100mlとメタノール 10 mlとの混合溶媒に溶解し、常法に従って調整したジアゾメタンエーテル溶液を加えて室温で2時間撹拌した。溶媒を留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 50 g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=200/0~30/1) で精製し、393 mg (1.01 mmol)の白色固体として標記化合物を得た。収率61%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.66 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.40 (1H,

dd, $J = 1.6, 5.0$ Hz), 6.93 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 3.86 (3H, s), 1.60 (2H, s, $J = 7.8$ Hz), 1.35 (2H, s, $J = 7.4$ Hz), 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

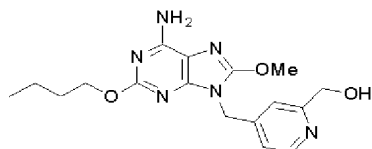
【実施例 9 4】

【0 2 9 7】

参考例 48: 2-ブトキシ-9-[(2-ヒドロキシメチル-4-ピリジル)メチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[(3-hydroxymethyl-4-pyridyl)methyl]-8-methoxyadenine) の合成

【0 2 9 8】

【化 1 0 0】



参考例 17 と同様の方法での無色油状物質として標記化合物を得た。収率 78%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.42 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.25 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 6.91 (2H, brs), 5.41 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 5.09 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.59 (3H, s), 1.61 (2H, s, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (2H, s, $J = 7.5$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

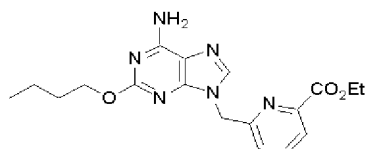
【実施例 9 5】

【0 2 9 9】

参考例 49: 2-ブトキシ-9-[(6-エトキシカルボニル-2-ピリジル)メチル] アデニン (2-Butoxy-9-[(6-ethoxycarbonyl-2-pyridyl)methyl] adenine) の合成

【0 3 0 0】

【化 1 0 1】



参考例 1 と同様の方法で無色油状物質として標記化合物を得た。収率 62%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.06 (1H, s), 7.94 (2H, m), 7.30 (1H, m), 7.26 (2H, brs), 5.45 (2H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.57 (2H, s, $J = 6.6$ Hz), 1.35 (5H, m), 0.87 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

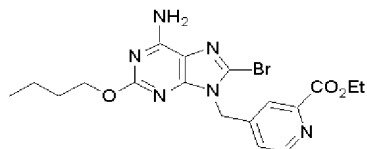
【実施例 9 6】

【0 3 0 1】

参考例 50: 8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[(6-エトキシカルボニル-2-ピリジル)メチル] アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[(6-ethoxycarbonyl-2-pyridyl)methyl] adenine) の合成

【0 3 0 2】

【化 1 0 2】



参考例 2 と同様の方法で黄赤色固体として標記化合物を得た。収率 87%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.96 (2H, m), 7.47 (2H, brs), 7.25 (1H, m), 5.42 (2H, s), 4.32 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.58 (2H, s, $J = 6.6$ Hz), 1.32 (5H, m), 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

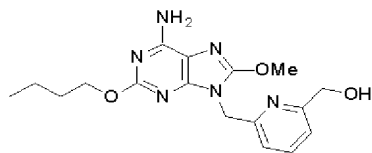
【実施例 9 7】

【0303】

参考例51： 2-ブトキシ-9-{(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-{(3-hydroxymethyl-4-pyridyl)methyl}-8-methoxyadenine) の合成

【0304】

【化103】



参考例50で得られた8-ブromo-2-ブトキシ-9-{(6-エトキシカルボニル-2-ピリジル)メチル}アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-{(6-ethoxycarbonyl-2-pyridyl)methyl}adenine) を用い、参考例46、参考例17の順に同様の方法で合成を行い、淡黄色油状物質として標記化合物を得た。収率35%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.73 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.91 (3H, m), 5.40 (1H, t, J = 5.8 Hz), 5.10 (2H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (3H, s), 1.59 (2H, s, J = 6.6 Hz), 1.35 (2H, t, J = 7.5 Hz), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

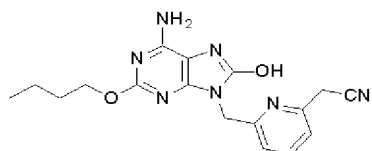
【実施例 9 8】

【0305】

参考例52： 2-ブトキシ-9-{(6-シアノメチル-2-ピリジル)メチル}-8-ヒドロキシアデニン (2-Butoxy-9-{(6-cyanomethyl-2-pyridyl)methyl}-8-hydroxyadenine) の合成

【0306】

【化104】



参考例51で得られた2-ブトキシ-9-{(6-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)メチル}-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-{(3-hydroxymethyl-4-pyridyl)methyl}-8-methoxyadenine) (0.67 mmol) に塩化チオニル 5 ml を加え1時間還流撹拌した。反応液を濃縮後、残渣を DMF 14 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 164 mg (3.35 mmol) を加え室温で18時間撹拌した。溶媒を留去後、残渣に水を加え、1 N 塩酸で中和後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 30g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=100/1~30/1) で精製し、133 mg (0.38 mmol) の黄赤色固体として標記化合物を得た。収率57%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.00 (1H, s), 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.48 (2H, s), 4.96 (2H, s), 4.17 (2H, s), 4.07 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.57 (2H, s, J = 7.8 Hz), 1.32 (2H, t, J = 7.4 Hz), 0.87 (3H, t, J = 7.4 Hz).

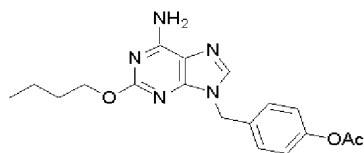
【実施例 9 9】

【0307】

参考例53： 9-(4-アセトキシベンジル)-2-ブトキシアデニン (9-(4-Acetoxybenzyl)-2-butoxyadenine) の合成

【0308】

【化 1 0 5】



参考例1と同様の方法で淡黄色固体として標記化合物を得た。収率56%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.04 (1H, s), 7.34 (2H, m), 7.20 (2H, brs), 7.09 (2H, m), 5.25 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.65 (2H, s, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

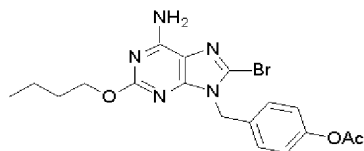
【実施例 1 0 0】

【0 3 0 9】

参考例54：9-(4-アセトキシベンジル)-8-ブromo-2-ブトキシアデニン (9-(4-Acetoxybenzyl)-8-bromo-2-butoxyadenine) の合成

【0 3 1 0】

【化 1 0 6】



参考例2と同様の方法で黄赤色固体として標記化合物を得た。収率90%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.39 (2H, brs), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (2H, m), 5.25 (2H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 1.65 (2H, s, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

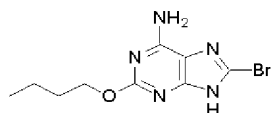
【実施例 1 0 1】

【0 3 1 1】

参考例55：8-ブromo-2-ブトキシアデニン (8-Bromo-2-butoxyadenine) の合成

【0 3 1 2】

【化 1 0 7】



参考例54で得られた9-(4-アセトキシベンジル)-8-ブromo-2-ブトキシアデニン (9-(4-Acetoxybenzyl)-8-bromo-2-butoxyadenine) 1.04 g (2.39 mmol)を1N水酸化ナトリウム水溶液 10 mlとメタノール10 mlの混合溶媒に溶解させた後、4時間還流攪拌した。12N塩酸で中和後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂ 100g、溶出溶媒 : CHCl₃/MeOH=300/1~50/1) で精製し、0.56 g (1.94 mmol)の淡赤色固体として標記化合物を得た。収率81%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.32 (1H, brs), 7.23 (2H, brs), 5.45 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 1.64 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

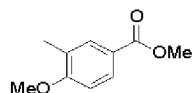
【実施例 1 0 2】

【0 3 1 3】

参考例56：メチル 3-メチル-4-メトキシ安息香酸 (Methyl 3-methyl-4-methoxybenzoate) の合成

【0 3 1 4】

【化 1 0 8】



3-メチル-4-メトキシ安息香酸 (3-Methyl-4-methoxybenzoate) 2.9 g (17.5 mmol) のメタノール 50 ml 溶液に、濃硫酸 1.5 ml を加え、4 時間加熱還流した。0℃で5%重曹水を加え中和し、析出した固体を濾取し、3.0 g (16.5 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率95%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.89 (3H, s), 3.88 (3H, s), 2.34 (3H, s).

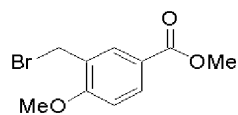
【実施例 1 0 3】

【0 3 1 5】

参考例 57: メチル 3-ブロモメチル-4-メトキシ安息香酸 (Methyl 3-bromomethyl-4-methoxybenzoate) の合成

【0 3 1 6】

【化 1 0 9】



参考例 56 で得られた メチル 3-メチル-4-メトキシ安息香酸 (Methyl 3-methyl-4-methoxybenzoate) 3.0 g (16.5 mmol) の四塩化炭素 100 ml 溶液に N-ブロモコハク酸イミド 2.9 g (16.5 mmol)、過酸化ベンゾイル 0.10 g を加え、6 時間加熱還流した。0℃に冷却した後、沈殿物を濾別し、濾液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を 1 ml 加え 15 分攪拌した。減圧下濃縮し、水を加え、クロロホルム (50 ml \times 3) で抽出した。有機層を濃縮後、析出した固体を濾取し、3.0 g (11.7 mmol) の白色固体として標記化合物を得た。収率70%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.04-7.99 (2H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.55 (2H, s), 3.97 (3H, s), 3.89 (3H, s).

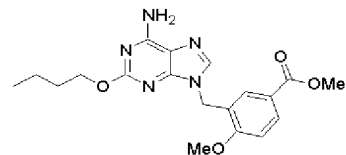
【実施例 1 0 4】

【0 3 1 7】

参考例 58: 2-ブトキシ-9-(2-メトキシ-5-メトキシカルボニル)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(2-methoxy-5-methoxycarbonyl)benzyladenine) の合成

【0 3 1 8】

【化 1 1 0】



参考例 1 と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率57%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.09 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz), 5.49 (2H, brs), 5.27 (2H, s), 4.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.93 (3H, s), 3.87 (3H, s), 1.79 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.5 Hz), 1.53 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

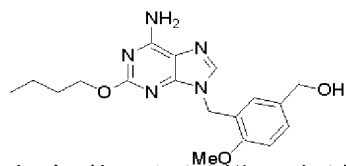
【実施例 1 0 5】

【0 3 1 9】

参考例 59: 2-ブトキシ-9-(5-ヒドロキシメチル-2-メトキシ)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(5-hydroxymethyl-2-methoxy)benzyladenine) の合成

【0 3 2 0】

【化 1 1 1】



参考例17と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.88 (1H, s), 7.22–7.18 (3H, m), 6.99–7.94 (2H, m), 5.17 (2H, s), 5.05 (1H, brs), 4.33 (2H, s), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (3H, s), 1.64 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.40 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

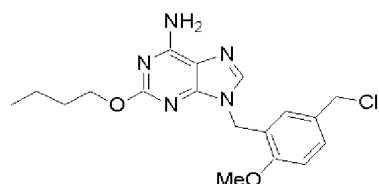
【実施例 1 0 6】

【0 3 2 1】

参考例60：2-ブトキシ-9-(5-クロロメチル-2-メトキシ)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(5-chloromethyl-2-methoxy)benzyladenine) の合成

【0 3 2 2】

【化 1 1 2】



参考例18と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率82%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.69 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.53 (2H, brs), 5.25 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.36 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.88 (3H, s), 1.80 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.51 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz).

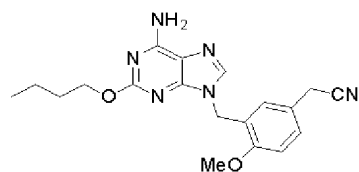
【実施例 1 0 7】

【0 3 2 3】

参考例61：2-ブトキシ-9-(5-シアノメチル-2-メトキシ)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(5-cyanomethyl-2-methoxy)benzyladenine) の合成

【0 3 2 4】

【化 1 1 3】



参考例19と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率94%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.68 (1H, s), 7.29–7.22 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.50 (2H, brs), 5.25 (2H, s), 4.35 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.89 (3H, s), 3.64 (2H, s), 1.81 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.53 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.4 Hz).

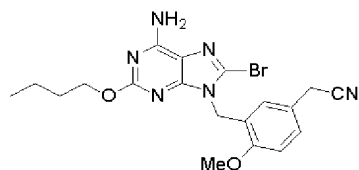
【実施例 1 0 8】

【0 3 2 5】

参考例62：8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(5-シアノメチル-2-メトキシ)ベンジルアデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(5-cyanomethyl-2-methoxy)benzyladenine) の合成

【0 3 2 6】

【化 1 1 4】



参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率85%。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (2H, brs), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.67 (1H, s), 5.18 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.87 (3H, s), 3.86 (2H, s), 1.62 (2H, tt, $J = 7.4$ Hz, 6.5 Hz), 1.37 (2H, tq, $J = 7.4$ Hz, 7.4 Hz), 0.88 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

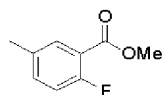
【実施例 1 0 9】

【0 3 2 7】

参考例63： メチル 2-フルオロ-5-メチル安息香酸 (Methyl 2-fluoro-5-methylbenzoate) の合成

【0 3 2 8】

【化 1 1 5】



参考例56と同様の方法で無色液体として標記化合物を得た。収率98%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72 (1H, dd, $J = 6.9$ Hz, 2.2 Hz), 7.30 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 10.6$ Hz, 8.4 Hz), 3.93 (3H, s), 2.35 (3H, s).

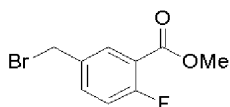
【実施例 1 1 0】

【0 3 2 9】

参考例64： メチル 5-ブロモメチル-2-フルオロ安息香酸 (Methyl 5-bromomethyl 2-fluorobenzoate) の合成

【0 3 3 0】

【化 1 1 6】



参考例57と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率66%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.97 (1H, dd, $J = 6.7$ Hz, 2.5 Hz), 7.56 (1H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 8.5 Hz), 4.48 (2H, s), 3.94 (3H, s).

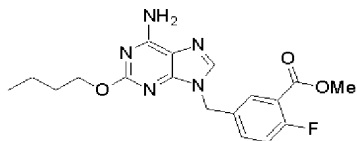
【実施例 1 1 1】

【0 3 3 1】

参考例65： 2-ブトキシ-9-(4-フルオロ-3-メトキシカルボニル)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(4-fluoro-3-methoxycarbonyl)benzyladenine) の合成

【0 3 3 2】

【化 1 1 7】



参考例1と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率55%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.95 (1H, dd, $J = 6.7$ Hz, 2.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.48 (1H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 10.3$ Hz, 8.6 Hz), 5.55 (2H, brs), 5.27 (2H, s), 4.33 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.93 (3H, s), 1.78 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.51 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

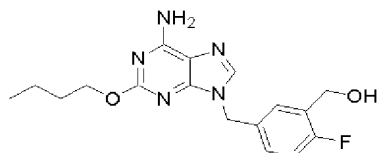
【実施例 1 1 2】

【0 3 3 3】

参考例66： 2-ブトキシ-9-(4-フルオロ-3-ヒドロキシメチル)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(4-fluoro-3-hydroxymethyl)benzyladenine) の合成

【0 3 3 4】

【化 1 1 8】



参考例17と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率97%。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.03 (1H, s), 7.47 (1H, dd, J = 7.1 Hz, 2.2 Hz), 7.28 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 10.2 Hz, 8.6 Hz), 5.23 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.65 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.6 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

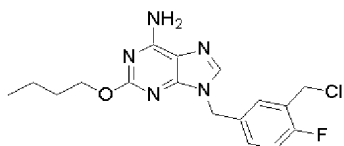
【実施例 1 1 3】

【0 3 3 5】

参考例67： 2-ブトキシ-9-(3-クロロメチル-4-フルオロ)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(3-chloromethyl-4-fluoro)benzyladenine) の合成

【0 3 3 6】

【化 1 1 9】



参考例18と同様の方法で淡黄色固体として標記化合物を得た。収率95%。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 7.61 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 2.2 Hz), 7.25 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 8.8 Hz), 5.84 (2H, brs), 5.25 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.6 Hz), 1.78 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.50 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

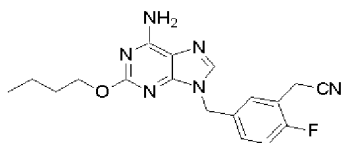
【実施例 1 1 4】

【0 3 3 7】

参考例68： 2-ブトキシ-9-(3-シアノメチル-4-フルオロ)ベンジルアデニン (2-Butoxy-9-(3-cyanomethyl-4-fluoro)benzyladenine) の合成

【0 3 3 8】

【化 1 2 0】



参考例19と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率88%。

^1H NMR (CDCl $_3$) δ 7.61 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 7.0 Hz, 2.1 Hz), 7.29 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 8.8 Hz), 5.54 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 4.34 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (2H, s), 1.79 (2H, tt, J = 7.6 Hz, 6.6 Hz), 1.51 (2H, tq, J = 7.6 Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz).

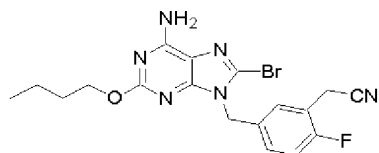
【実施例 1 1 5】

【0 3 3 9】

参考例69： 8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(3-シアノメチル-4-フルオロ)ベンジルアデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(3-cyanomethyl-4-fluoro)benzyladenine) の合成

【0340】

【化121】



参考例2と同様の方法で白色固体として標記化合物を得た。収率77%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (1H, dd, $J = 7.0$ Hz, 2.1 Hz), 7.34 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 9.0$ Hz, 8.8 Hz), 6.01 (2H, brs), 5.28 (2H, s), 4.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.75 (2H, s), 1.77 (2H, tt, $J = 7.6$ Hz, 6.6 Hz), 1.51 (2H, tq, $J = 7.6$ Hz, 7.4 Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

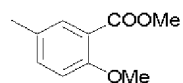
【実施例116】

【0341】

参考例70：メチル 2-メトキシ-5-メチルベンゾエート (Methyl 2-methoxy-5-methylbenzoate) の合成

【0342】

【化122】



参考例13と同様の方法で標記化合物を得た。収率88%。

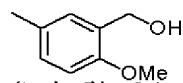
【実施例117】

【0343】

参考例71：2-メトキシ-5-メチルベンジルアルコール (2-Methoxy-5-methylbenzyl alcohol) の合成

【0344】

【化123】



参考例17と同様の方法で標記化合物を得た。収率82%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.06 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.63 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.26 (3H, s).

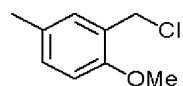
【実施例118】

【0345】

参考例72：2-メトキシ-5-メチルベンジルクロライド (2-Methoxy-5-methylbenzyl chloride) の合成

【0346】

【化124】



参考例18と同様の方法で標記化合物を得た。収率100%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.14 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.61 (2H, s), 3.831 (3H, s), 2.26 (3H, s).

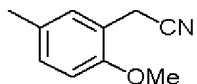
【実施例119】

【0347】

参考例73：2-メトキシ-5-メチルフェニルアセトニトリル (2-Methoxy-5-methylphenyl acetonitrile) の合成

【0348】

【化125】



参考例19と同様の方法で標記化合物を得た。収率73%。

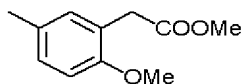
【実施例120】

【0349】

参考例74：メチル 2-メトキシ-5-メチルフェニルアセテート (Methyl 2-methoxy-5-methylphenylacetate) の合成

【0350】

【化126】



参考例20と同様の方法で標記化合物を得た。収率73%。

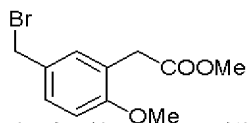
【実施例121】

【0351】

参考例75：メチル 3-ブロモメチル-6-メトキシフェニルアセテート (Methyl 3-bromo methyl-6-methoxyphenylacetate) の合成

【0352】

【化127】



参考例57と同様の方法で標記化合物を得た。収率70%。

【実施例122】

【0353】

製剤の処方例

エアゾル剤1g中、

実施例1の化合物：0.641mg (0.06%)

エタノール：26.816mg (2.68%)

1,1,1,2-テトラフルオロエタン：972.543mg (97.25%)

上記成分を含有するエアゾル溶液を調製する。

【実施例123】

【0354】

製剤の処方例

エアゾル剤1g中、

実施例15の化合物：0.641mg (0.06%)

エタノール：26.816mg (2.68%)

1,1,1,2-テトラフルオロエタン：972.543mg (97.25%)

【書類名】 要約書

【要約】

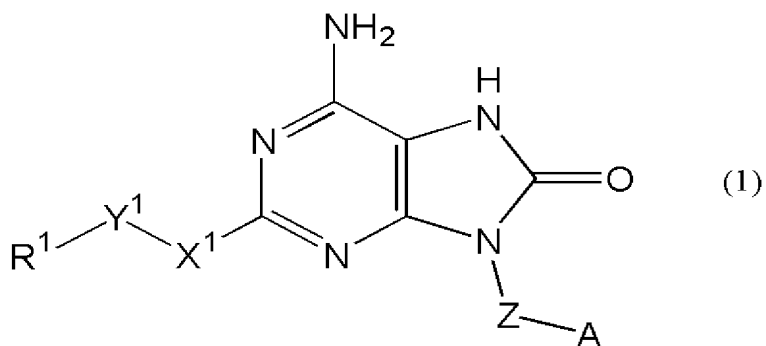
【課題】

本発明が解決しようとする課題は、Th1／Th2選択的な免疫調節剤、詳しくは、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の治療または予防に用いられる局所投与用薬剤を提供することにある。

【解決手段】

式（１）：

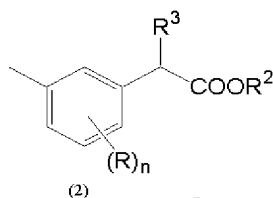
【化１】



【式中、

「-A」は、以下の式（２）：

【化１】



（式中、R²は置換もしくは無置換のアルキル基を表し、R³は水素原子又はアルキル基を表し、Rはハロゲン原子、ハロアルキル基もしくはアルキル基等を表し、nは0～2の整数を表す。）等で表される基等を表し、X¹は酸素原子、硫黄原子もしくは単結合等を表し、Y¹は単結合又は直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表し、Zは直鎖状又は分枝状のアルキレンを表し、R¹は、水素原子、水酸基、アルコキシ基もしくはアルコシカルボニル基等を表す。）

で表される8-オキソアデニン化合物、またはそれらの薬学上許容される塩。

【選択図】 なし。

出願人履歴

0 0 0 1 8 3 3 7 0

19900809

新規登録

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

住友製薬株式会社